

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

№ 3
май 2009

Диффузный токсический зоб

Возможности современных
метаболических препаратов

Реабилитация детей
с йоддефицитными заболеваниями

Тема номера: ТЕРАПИЯ
АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Прямой путь к цели HbA1c < 7%

sanofi aventis
Главное — здоровье

*Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус (рег. номер П № 014855/01 от 21.07.2006).

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


ЛАНТУС[®]
инсулин гларгин

Контроль гликемии 24 часа. День за днем.



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
ТЕРАПЕВТОВ

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

2–4 декабря 2009 года

Москва, проспект Вернадского, 84

100 лет Российскому научному медицинскому обществу терапевтов

IV Национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов)

Секретариат Конгресса:

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

Выставка:

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

Основные вопросы программы:

Новые диагностические технологии в практике врача-терапевта.
Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики
основных терапевтических заболеваний.
Новые тенденции в лечении общетерапевтической патологии.
Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных
терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической
помощи.

В рамках Конгресса:

10-й ежегодный форум

Скорая помощь 2009



Роль скорой и неотложной медицинской помощи в реализации Концепции
развития здравоохранения до 2020 года
Новые клинические рекомендации и протоколы ведения больных на
догоспитальном этапе
Образование специалиста (врач, фельдшер, медицинская сестра) первичного
звена: критерии знаний и стандарт их оценки
Новая симуляционная технология обучения в неотложной медицине
Стратегия профилактики и стратегия «высокого риска» в неотложной медицине

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:

РМЖ
РУССКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ
KARDIOLOGIA

Лечащий Врач

MEDI.RU
ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ

CONSIUM
MEDICUM

Сфера
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО
ВРАЧА

ПОЛИКЛИНИКА
Профессиональный журнал для руководителей
и врачей всех специальностей ЛПУ России

Доктор.Ру
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

rlsnet.ru

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

МОСКОВСКИЕ
anmeku

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



Здравоохранение сегодня

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

Фармакоэкономика

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

Доказательная медицина

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

Непрерывное образование

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

Форум

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

Компании и их продукция

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

Основные рубрики журнала ЭФ

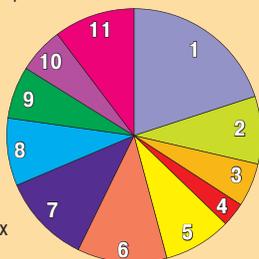
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

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

Структура распространения журнала

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



Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

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



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

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

№3 май 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционный совет

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

Редакция журнала

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающий редактор **В. Павлова**

ответственный секретарь редакции **О. Разговорова**
(e-mail: editor@webmed.ru)

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Ю. Морозова**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

Контактная информация

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

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Медицинские новости

4

тема номера: терапия андрогенного дефицита

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская, Н.В. Петрова
Золотой стандарт в терапии возрастного андрогенного дефицита

6

медицинские новости

Международная программа по снижению остаточного риска Residual Risk Reduction Initiative (R²i)

11

аутоиммунные заболевания

Н.А. Петунина
Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения

12

метаболический синдром

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова
Роль оригинального препарата Меридиа® (сIBUTРАМИН) в снижении веса и нормализации метаболических нарушений

20

стандарты лечения

И.Ю. Демидова, Т.В. Горохова
Эффективность применения пиоглитазона в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

26

клиническая эффективность

А.В. Наумов
Возможности современных метаболических препаратов

32

М.Б. Анциферов, Е.В. Бирюкова
Применение инсулина гларгин (Лантус®) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами

36

клинические исследования

**Л.В. Ширяева, В.В. Шахтарин,
М.П. Боровикова, Г.М. Симакова, А.Ф. Цыб**
Применение органических препаратов йода и селена в реабилитации детей с йоддефицитными заболеваниями

42

форум (конференции, выставки, семинары)

Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 типа

46

Сахарный диабет типа 2: возможно ли повернуть течение вспять?

52

опыт регионов

«Достаточное финансирование – это своевременная и эффективная помощь больному».
Интервью с главным эндокринологом Республики Калмыкия **Л.У. Бембеевой**

58

Шведские ученые начинают испытание противодиабетической вакцины у детей

В проекте будут участвовать 50 детей, которым исполнилось как минимум 4 года. Все малыши входят в группу риска по диабету. У них в организме обнаружен ген, связанный с этим заболеванием, и антитела, разрушающие β -клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. Сегодня медицина не может предложить таким детям ничего, кроме постановки раннего диагноза.

Все дети будут получать инъекции нового препарата, содержащего протеин,

защищающий β -клетки, и, как надеются медики, такая методика сможет остановить или задержать процесс развития тяжелой болезни.

Ранее препарат получали маленькие пациенты, уже заболевшие диабетом, но находящиеся на ранней стадии болезни. Результаты предыдущих исследований оказались положительными, и теперь вакцинацию пройдут их сверстники, входящие в группу риска по диабету. Половина из них будет получать настоящую вакцину, половина – плацебо.

Источник: [Здоровье девочки](#)

Раскрыт механизм процесса снижения аппетита

Британские ученые считают, что продукты с низким гликемическим индексом повышают выработку гормонов, которые подавляют аппетит и посылают сигнал насыщения организма.

Гликемический индекс представляет собой распределение углеводов относительно их влияния на уровень сахара в крови. Список продуктов с высоким GI включает белый хлеб, многие крупы, сладости. К продуктам с низким GI относятся фрукты, овощи (большинство), а также молочные продукты.

Результаты исследования показали, что участники, потребляющие продукты с низким GI на завтрак, имели уровни GLP-1 в плазме крови на 20% выше, а показатель инсулина на 38% ниже по сравнению с теми, которые употребляли пищу с высоким GI. Лондонским специалистам впервые удалось проиллюстрировать влияние еды с низким GI на производство GLP-1 и насыщение организма.

Источник: [Здоровье девочки](#)

Люди, испытывающие недостаток сна, подвержены риску развития диабета

Как подсчитали канадские врачи из Университета Лавала, риск заболевания сахарным диабетом удваивается, если человек спит менее 7 часов или более 8 часов в сутки.

Наблюдения проводились среди 276 добровольцев в течение шести лет. За этот период у около 20% участников, которые спали слишком много или, наоборот, недостаточно, формировались признаки нарушения чувствительности к глюкозе – первичный этап диабета. После принятия во внимание различий в массе тела вероятность сопротивления инсулина оставалась в два раза выше среди тех, кто испытывал дефицит здорового сна или, наоборот, чрезмерно долго спал.

Источник: [www.medlinks.ru](#)

Стволовые клетки лечат диабет

В Университете Майами и других больницах Европы, Азии и Латинской Америки проверяется лечение диабета 2 типа с помощью взрослых стволовых клеток.

У 25 пациентов, принимающих участие в программе, увеличилось производство инсулина, снизился сахар в крови и сократилась потребность в инъекциях.

На стадии эксперимента доктора извлекали незрелые стволовые клетки из костного мозга пациентов, очищали, насыщали их и вводили в вены, ведущие в поджелудочную железу. Затем помещали пациентов в гипербарические кислородные камеры, применяемые при кессонной болезни, и на десять часов погружали их в чистый кислород с атмосферным давлением, которое было в 2,4 раза ниже давления на поверхности земли.

Исследователи считают, что сочетание кислорода и давления направило стволовые клетки из костного мозга, добавляя их к клеткам, введенным в поджелудочную железу. Таким образом, была восстановлена способность органа производить инсулин.

Источник: [www.medstream.ru](#)

Повышенная растительность на теле у женщин и эндокринологические заболевания

От 5 до 15% женщин страдают от повышенной растительности на теле. Во многих случаях причина – в гормональных нарушениях, считают британские исследователи. Женщины с такими проблемами не должны бояться обращаться за помощью к медикам, утверждают ученые.

В 70-80% случаев гормональные нарушения приводят к возникновению синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), сообщила доктор Rebecca Swingler из больницы C-Michael в Бристоле. Синдром может сопровождаться таким заболеванием, как гирсутизм. Однако сложно отследить, сколько женщин по этой причине страдают, так как многие не обращаются к врачам по этому поводу.

Чаще всего женщины пытаются на протяжении многих лет справиться с этой проблемой самостоятельно прежде, чем обратятся за помощью к профессионалам. Также повышенная растительность на теле может появиться из-за возникновения некоторых опухолей, дисфункции щитовидной железы и приема гормональных препаратов.

По мнению ученых, рост волос на теле можно регулировать косметическими средствами, но если женщина сталкивается с чрезмерной растительностью, то необходимо обратиться за помощью к медикам, чтобы обнаружить причину и, возможно, начать лечить какие-либо заболевания на более ранней стадии.

Источник: [www.medlinks.ru](#)

Риск сахарного диабета связан с низким весом ребенка при рождении

В ходе исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Диабет», доктор Magnus Kaijser с коллегами из Каролинского института в Стокгольме изучили данные людей, родившихся преждевременно в четырех шведских роддомах в период с 1925 по 1949 г., имевших низкий вес при рождении. Распространенность сахарного диабета среди них сравнили с таковой у людей, родившихся в срок и с нормальным весом. Из 6425 исследуемых 2931 человек родились преждевременно (ранее 37-й недели беременности) и 2176 родились в срок, но имели вес при рождении ниже 2500 г. Анализ больничных баз данных показал, что в период с 1987 по 2006 гг. лечение от сахарного диабета получали 508 из исследуемых лиц. Причем у лю-

дей, родившихся сильно недоношенными (ранее 32-й недели беременности), риск сахарного диабета оказался на 67% выше, чем у тех, кто родился в срок. Очень низкий вес при рождении (заметно ниже среднего для данного срока беременности) повышал риск сахарного диабета на 76%.

Доктор Kaijser и его коллеги делают вывод, что полученные результаты позволяют предположить связь между низким весом при рождении и сахарным диабетом. На риск диабета влияет как внутриутробная задержка развития плода, так и преждевременные роды.

Источник: Солвей Фарма

Стволовые клетки помогают в лечении диабета

В совместном исследовании ученых из Северо-Западного Университета в Чикаго (США) и Регионального центра крови в Рибейран-Прету (Бразилия), приняли участие 23 человека с сахарным диабетом 1 типа, находящиеся на заместительной инсулинотерапии.

Сначала у больных забирали и консервировали стволовые клетки костного мозга. Затем с помощью химиотерапии уничтожали все иммунные клетки пациентов с целью очистки организма от той их популяции, которая атакует островковые клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. После чего иммунную систему восстанавливали консервированными стволовыми клетками.

Положительный эффект от лечения был достигнут у 20 участников эксперимента. 12 пациентов до настоящего времени не нуждаются в инъекциях инсулина, при этом одному из них проводили описанную процедуру пять лет назад, четверым – три года, троим – два года, а остальным – год назад.

Когда в 2007 году были опубликованы предварительные результаты исследования, некоторые ученые подвергли их критике, утверждая, что улучшение у пациентов могло наступить из-за назначения химиотерапии или просто из-за лучшего врачебного контроля в течение клинических испытаний. Исследователи опровергли эти доводы тем, что у всех участников эксперимента после лечения наблюдалось стойкое повышение концентрации в крови С-реактивного белка, который является одним из продуктов реакций синтеза инсулина.

Источник: www.medlinks.ru

Гипогликемия при диабете 2 типа повышает риск деменции у пожилых людей

По данным исследования, у больных сахарным диабетом 2 типа, у которых отмечались эпизоды гипогликемии, требующие госпитализации, значительно повышен риск деменции в последующее время.

Ученые из медицинского центра Kaiser Permanente (США) рассмотрели истории болезни более 16000 больных сахарным диабетом 2 типа, отслеживая эпизоды тяжелой гипогликемии за период в 22 года. Затем они проследили дальнейшую судьбу отобранных пациентов для того, чтобы выявить частоту случаев развития деменции.

По сравнению с больными, у которых не было ни одного случая гипогликемии, у больных, перенесших гипогликемию лишь однажды, риск деменции повышался на 26%. Если эпизодов тяжелой гипогликемии было два, то риск деменции возрастал на 80%. Для больных, у которых эпизоды гипогликемии отмечались три и более раз, риск деменции почти удваивался. О предрасположенности больных диабетом 2 типа к деменции говорят результаты многих исследований, но причина этого пока неясна. Авторы исследования предполагают, что сахароснижающие средства, применяемые при диабете 2 типа, могут вызывать гибель клеток головного мозга у пожилых людей.

Источник: www.medlinks.ru

У женщин, страдающих псориазом, повышен риск развития сахарного диабета

Сотрудники Гарвардской медицинской школы в Бостоне изучили данные о нескольких тысячах медсестер, принимавших участие в исследовании 1991 г., и проверили, какие проблемы со здоровьем появлялись у них через определенные промежутки времени.

За четырнадцать лет псориаз был диагностирован у 1813 участниц эксперимента. У этих больных на 63% чаще, чем у прочих, возникал сахарный диабет. А риск развития гипертонии у данной группы был на 17% выше, чем у тех, кто псориазом не страдал. Примечательно, что эти показатели оставались неизменными даже

с учетом разного веса и возраста испытуемых, а также наличия у них вредных привычек, таких как табакокурение.

Результаты работы позволили ученым предположить, что воспаление кожного покрова может приводить к повышению кровяного давления и вызывать резистентность к инсулину, которая предшествует диабету. По мнению исследователей, псориаз – это скорее системное заболевание, нежели простая кожная болезнь.

Источник: www.medlinks.ru

Золотой стандарт в терапии возрастного андрогенного дефицита

А.М. МКРТУМЯН,
А.Н. ОРАНСКАЯ,
Н.В. ПЕТРОВА
МГМСУ

В связи с увеличением средней продолжительности жизни численность пожилых людей на планете постоянно растет.

По некоторым данным, среди пожилых людей – более 600 млн мужчин старше 60 лет.

В развитых странах человек проводит в пожилом возрасте около 1/3 жизни. В связи с этим повышение качества жизни и продление сексуальной и творческой активности являются актуальными вопросами медицины XXI века.

Проблема «старения» общества диктует необходимость продления активной жизни человека, что позволит снизить все возрастающие затраты на содержание и лечение нетрудоспособных пожилых людей. Причем речь идет не столько о продлении жизни в целом, сколько о повышении ее качества. Угасание жизненных функций мужчины обусловлено снижением уровня мужского полового гормона – тестостерона. Его синтез клетками Лейдига в яичках начинается еще

в эмбриональный период, достигая к 30 годам 6 мг в сутки. 90-95% тестостерона в организме производят яички, 5% – надпочечники. Мужчина начинает стареть гораздо раньше женщины. Начиная с 30-35 летнего возраста уровень тестостерона в крови мужчины ежегодно снижается на 1-3%. К 40-49 годам около 8% мужчин имеют недостаточность тестостерона. По данным исследований, андрогенным дефицитом страдают около 30% мужчин в возрасте от 60 лет и 80% мужчин старше 80 лет. В развитых регионах мира доля населения в возрасте 60 лет и старше в настоящее время составляет примерно 20%, а к 2050 году она будет составлять 33%.

Андрогенный дефицит – синдромокомплекс, обусловленный относительным или абсолютным недостатком либо количества, либо действия свободного тестостерона, проявляющийся нарушением репродуктивной и копулятивной функций, липидного и углеводного обмена, костного метаболизма, а также психосома-

тического и социального поведения.

J. Coleman (2004) пишет: «Уровень синтеза тестостерона снижается, голова лысеет, сексуальность уменьшается, постоянное напряжение не прекращается; дети уходят, карьерные горизонты все сужаются, друзья переживают первые сердечные приступы, возможности не используются, женщины не ложатся в постель, потенциал не раскрывается полностью, а будущее находится в постоянной конфронтации с нравственными принципами».

Ниже приведена краткая характеристика нарушений основных систем органов при андрогенодефиците. Выраженность соответствующих симптомов очень индивидуальна, что приводит к резкому полиморфизму андрогенодефицита. Так, мочеполовые расстройства проявляются эректильной дисфункцией, дисоргазмией, снижением фертильности эякулята, поллакиурией (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы). Вегето-сосудистые расстройства манифестируют внезапной гиперемией лица, шеи, верхней части туловища, которые сопровождаются чувством жара («приливы») и колебаниями уровня артериального давления, а в ряде случаев к ним присоединяются кардиалгии, головокружение, чувство нехватки воздуха. Психоземональные расстройства, наблюдающиеся у больных с андрогенодефицитом, встречаются в форме снижения

Небидо отличается стабильностью концентрации в течение 6-12 недель после однократного введения, ультрапролонгированностью действия, удобством в применении. После введения тестостерона ундеканат постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки крови на тестостерон и ундеканат. Повышение уровня тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с исходным, отмечается уже на следующий день и достигает физиологических значений через три дня после первой инъекции.

либидо, повышенной раздражительности, быстрой утомляемости, ослабления памяти и внимания, бессонницей и депрессивными состояниями. Соматические расстройства отмечаются в форме уменьшения количества мышечной массы и силы, снижения плотности костной ткани, гинекомастии, появления или нарастания выраженности висцерального ожирения, уменьшения количества андрогенозависимых волос, истончения и атрофии кожи. Наиболее значимые лабораторные изменения при андрогенодефиците включают снижение уровня общего и биодоступного тестостерона, повышение уровней эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, анемии различной степени выраженности, повышение уровня липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности.

Чтобы поставить или предположить диагноз андрогенного дефицита, приведенных жалоб может быть недостаточно. В лабораторной диагностике дефицита андрогенов основное значение имеет определение уровня тестостерона. Диагноз возрастного гипогонадизма устанавливается при снижении уровня общего тестостерона ниже 11 нмоль/л или снижении уровня свободного тестостерона ниже 0,255 нмоль/л. Кроме того, в диагностике возрастного гипогонадизма имеют значение такие показатели, как глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС), и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Часто при наличии возрастного андрогенодефицита, особенно в сочетании с избыточной массой тела, которая сама по себе является следствием сниженного уровня тестостерона, наблюдаются повышение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, снижение уровня ЛПВП, НТГ/сахарный диабет, анемия, снижение костной плотности по результатам денситометрии.

Весь комплекс нарушений, сопровождающих андрогенодефицит, раскрывается перед исследо-

вателями только в последние годы. Так, эффект кастрации на снижение либидо, эректильной функции известен с доисторических времен. Открытие влияния экстрактов из яичек на мышечный тонус было предположено в конце XIX века после опыта Броун-Секара. Первые опыты по омолаживающему действию гетерологичных трансплантатов яичек относят к 20-м гг. XX в. Однако патофизиологические механизмы, лежащие в основе молекулярного и клеточного действия андрогенов, до сих пор изучены недостаточно полно. Так, только в 1998 году было показано, что тестостерон ингибирует липопротеинлипазу, регулирующую захват адипоцитами триглицеридов, ингибирующую захват жирных кислот в висцеральной и подкожной жировой ткани, стимулирующую липолиз в абдоминальной жировой ткани. В ряде исследований было выявлено значительное снижение уровня лептина у пациентов, страдающих гипогонадизмом при коррекции уровня тестостерона.

Лечение возрастного андрогенного дефицита заключается в нормализации уровня тестостерона. Существует два подхода к лечению возрастного андрогенного дефицита.

1. Заместительная терапия экзогенно вводимыми андрогенами в виде внутримышечных инъекций, трансдермальных гелей, кремов и пластырей, а также пероральных препаратов.

2. Стимуляция синтеза эндогенных андрогенов тестостероидными препаратами.

Стимулирующая терапия должна быть методом выбора у пациентов, планирующих иметь детей, поскольку экзогенные препараты, особенно инъекционные формы, оказывают негативное действие на сперматогенез.

Однако сегодня для лечения этого патологического состояния не используют ни бутерброды с сырыми яичками барана, ни пересаженные яички макаки-резус. Единственной формой коррекции андрогенного дефицита является

гормональная заместительная терапия препаратами тестостерона. Впервые заместительную терапию тестостероном для лечения андрогенной недостаточности у мужчин применили в 1940 году. В связи с его высокой скоростью метаболизации при парентеральном введении большинство используемых в

Фармакодинамические свойства тестостерона ундеканата идентичны физиологическому действию тестостерона. Повторные инъекции Небидо способствуют постепенному росту общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений, регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды.

клинической практике препаратов тестостерона представлены его эфирами – тестостероном ундеканатом, тестостероном пропионатом, тестостероном энантатом и рядом других. Использование таких форм тестостерона позволяет существенно улучшить его фармакодинамику, уменьшить скорость его полувыведения из крови. С точки зрения патофизиологии основной задачей любой заместительной терапии, в том числе и терапии андрогенодефицита, является подбор такой дозировки и схемы введения препаратов тестостерона, которая позволит поддерживать или восстановить суточный ритм секреции гормона. Ключевые требования к современной коррекции андрогенного дефицита у мужчин включают:

- множественность физиологического воздействия (как на нарушения сексуальных функций, так и метаболических нарушений);
- стабильность воздействия, отражающая постоянство сыровоточной концентрации препарата после его применения, желатель-

но имитирующая физиологические ритмы секреции тестостерона;

- безопасность при длительном использовании в отношении новообразований предстательной железы;

- легкость подбора и коррекции дозы, возможность быстрого лабораторного контроля;

- простота применения, учитывающая особенности мужской психологии – нежелания лечиться, которое отягощается дополнительными психологическими комплексами при андрогенных нарушениях у лиц среднего и старшего возраста.

В результате грамотно подобранной фармакотерапии препараты тестостерона эффективно снижают проявления гипогонадизма и предотвращают соответствующие психологические, сексологические, андрологические и метаболические осложнения – такие, как эректильная дисфункция, снижение либидо, уменьшение мышечной массы и силы, повышенная утомляемость, депрессивные состояния, остеопороз. В первую очередь на адекватную дозировку реагируют пациенты, имеющие четкие признаки гипогонадизма. Первыми, наиболее ранними признаками эффективно подобранной терапии являются восстановление либидо и нормализация сальности кожных покровов. Медленнее всего реагируют мышечная, жировая и костная ткань. В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для проведения андрогенотерапии, включающий в себя

пероральные формы, масляные растворы для внутримышечных инъекций, а также трансдермальные гели и пластыри. Поскольку все препараты тестостерона обладают своими преимуществами и недостатками, при выборе метода гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения. При андрогенном дефиците, который сопровождается повышением уровня ЛГ, лучше использовать пролонгированные препараты тестостерона Сустанон-250 и Омнадрен-250 (вводят 1 раз в 3-4 недели). Они являются смесью четырех эфиров тестостерона – тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, у которых разная фармакокинетика, в связи с чем они имеют существенный недостаток – колебания концентрации тестостерона в крови от супра- до субфизиологических. Супрафизиологические подъемы в крови тестостерона ведут к повышению гематокрита, и необходим регулярный контроль за состоянием крови. Во всем мире признанным препаратом выбора для проведения длительной заместительной гормональной терапии гипогонадизма любого генеза и в том числе возрастного андрогенного дефицита является тестостерона ундеканат (Небидо®) в виде масляного раствора.

Небидо – масляный раствор тестостерона ундеканата 1000 мг в 4 мл касторового масла. Препарат для парентерального введения (рекомендуется глубокое, медленное введение препарата

в ягодичную мышцу), постепенно высвобождается из депо и расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Уровень сывороточного тестостерона повышается на следующий день после введения препарата с достижением максимальной концентрации через 7-10 дней. Период полувыведения препарата – 34 дня. Фармакодинамические свойства тестостерона ундеканата идентичны физиологическому действию тестостерона. Повторные инъекции Небидо способствуют постепенному росту общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений, регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды. Очень важно отметить, что уровень тестостерона оставался в пределах нормы и не имел супрафизиологических пиков. При исследовании уровня гонадотропных гормонов выявлено постепенное и стабильное снижение ЛГ и ФСГ при длительном использовании препарата Небидо. Оценивая влияние препарата на липидный обмен выявлено снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Может отмечаться умеренное повышение концентрации сывороточного гемоглобина в пределах физиологических значений. Клинические проявления действия Небидо субъективно выражаются в улучшении общего самочувствия и сексуальной функции, улучшении настроения, стабилизации психоэмоционального фона, повышении субъективной удовлетворенности половой жизнью. При длительном использовании терапии также отмечены объективные изменения: снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, увеличение минеральной плотности костной ткани. Важно отметить, что это один из редких препаратов заместительной терапии андрогенами, который при длительном применении не оказывает патологического воздействия на со-

Небидо – масляный раствор тестостерона ундеканата 1000 мг в 4 мл касторового масла. Препарат для парентерального введения (рекомендуется глубокое, медленное введение препарата в ягодичную мышцу), постепенно высвобождается из депо и расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Уровень сывороточного тестостерона повышается на следующий день после введения препарата с достижением максимальной концентрации через 7-10 дней. Период полувыведения препарата – 34 дня.

НЕБИДО®

тестостерон ундеканоат

Живи в полную силу

Для восстановления
физиологического уровня
тестостерона

4 инъекции в год*
* раз в 10-14 недель



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

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. **Регистрационный номер** ЛС 001028

Телефон доверия по вопросам мужского здоровья: **8-800-200-10-15**

Дополнительная информация на **www.mensland.ru**

www.test-testosteron.ru

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 07	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 10
Ростов-на-Дону	(863) 268 86 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 231 49 56

www.bayerscheringpharma.ru



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Небидо субъективно выражаются в улучшении общего самочувствия и сексуальной функции, улучшении настроения, стабилизации психоэмоционального фона, повышении субъективной удовлетворенности половой жизнью. При длительном использовании терапии так же отмечены объективные изменения: снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, увеличение минеральной плотности костной ткани.

стояние предстательной железы. При подобранной схеме введения препарата контроль тестостерона сыворотки крови необходимо проводить 1 раз в год. Первое применение препарата требует контроля уровня тестостерона через 12 недель после второй инъекции для подбора адекватной схемы введения заместительной терапии (некоторым пациентам достаточно вводить препарат 1 раз в 12-16 недель). Улучшение минеральной плотности кости достоверно отмечены после шести инъекции препарата (терапия включала дополнительный прием карбоната кальция и витамина D₃).

Небидо отличается стабильностью концентрации в течение 6-12 недель после однократного введения, ультрапродолжительностью действия, удобством в применении. После введения тестостерона ундеканоат постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки крови на тестостерон и ундеканоат. Повышение уровня тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с исходным, отмечается уже на следующий день и достигает

физиологических значений через три дня после первой инъекции. Динамика выведения из депо позволяет в течение длительного времени поддерживать стабильную сывороточную концентрацию тестостерона. Действие тестостерона ундеканоата на организм идентично действию эндогенного тестостерона.

Важным преимуществом Небидо является быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, которая позволяет не зависеть от необходимости частого обращения к врачу. Последнее предпочтительнее у активных мужчин, редко обращающихся за медицинской помощью. В то же время у врача сохраняется возможность регулярно (каждые 6-12 недель и в последующем с интервалом до 3 месяцев) контролировать состояние пациента, что особенно важно в начале терапии тестостероном. Это значительно повышает безопасность лечения по сравнению с препаратами, которые пациенты используют самостоятельно, в течение многих месяцев (и даже лет) не появляясь у врача для контроля состояния и коррекции лечения.

Учитывая особенности препарата – оптимальное сочетание эффективности, физиологического действия и безопасности – Небидо стал золотым стандартом для пролонгированной терапии как при «классическом» гипогонадизме, так и при возрастном дефиците андрогенов.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Небидо® не должен применяться при наличии андрогенозависимой карциномы предстательной или молочной железы у мужчин; гиперкальциемии, сопутствующей злокачественным опухолям; при опухолях печени в настоящее время или в анамнезе; при повышенной чувствительности к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Небидо® не применяют у женщин. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью.

При использовании андрогенов для лечения пожилых пациентов может повышаться риск развития гиперплазии предстательной железы. Несмотря на отсутствие данных о том, что андрогены могут вызывать карциному предстательной железы, они могут способствовать росту уже имеющейся карциномы. Поэтому перед началом лечения препаратами, содержащими тестостерон, следует исключить рак предстательной железы. В качестве профилактики рекомендуется проводить регулярные обследования предстательной железы у мужчин. 

Литература

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. и др. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции. // Врачебное словесие. 2006; №5-6: 3-6.
2. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.
3. Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2006. 47 с.
4. Bagatell C.J., Bremner W.J. Drug therapy: androgens in men – uses and abuses. // N.Engl.J. Med. 1996; Vol. 334: 707-714.
5. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrin. & Metab. 2006; Vol. 91, № 6: 1995-2010.
6. Feldman H.A., Goldstein I, Harzichristou D.G. et al. Impotence and medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 1994; Vol. 151: 54-61.
7. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D.F. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; Vol. 86: 724-731.
8. Heinemann L.A., Moore C., Dinger J.A., Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale // Health and Quality of Life Outcomes. 2006; № 4: 23.
9. Shabsigh R. Testosterone therapy in erectile dysfunction // The Aging Male. 2004; Vol. 7: 312-318.
10. Swerdloff R.S., Wang C, Cunningham G. et al. Long-term pharmaceuticals of transdermal gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; Vol. 85: 4500-4510.
11. Wespes E., Amar E., Hatzichristou D. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update // European urology. 2006; №29: 806-815.

Международная программа по снижению остаточного риска Residual Risk Reduction Initiative (R³i)



9 ноября в Новом Орлеане состоялось открытие международной независимой междисциплинарной программы R³i. Главная цель проекта – уменьшать существенный остаточный сосудистый риск макро- и микрососудистых осложнений диабета 2 типа. Несмотря на реализацию текущих стандартов лечения пациентов с диабетом 2 типа, направленных на достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), артериального давления и гликемии, у пациентов с диабетом 2 типа наблюдается высокий остаточный риск наступления микро- и макрососудистых осложнений диабета. Микрососудистые осложнения диабета 2 типа (диабетическая ретинопатия, полинейропатия, нефропатия) значительно снижают качество жизни пациентов с диабетом 2 типа. Атерогенная дислипидемия (в частности, повышенные уровни триглицеридов и низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) часто наряду с повышенными уровнями аполиipoproteина В и не-ЛВП-холестерина) обычно наблюдается у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), сахарным диабетом 2 типа, ожирением или метаболическим синдромом. Она, как правило, сопряжена с остаточным риском макроваскулярных и микроваскулярных осложнений.

Остаточный риск – причина большинства макро- и микроваскулярных осложнений у пациентов. Макрососудистый риск сохраняется у более чем 70% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом. Микрососудистый риск сохраняется у более чем 50% пациентов с сахарным диабетом и является основной причиной летального исхода и нетрудоспособности.

Независимая некоммерческая образовательная Программа по снижению остаточного риска (R³i), объединяющая ученых и клиницистов, кардиологов, эндокринологов и диабетологов, создана с целью решения данного вопроса. Зарегистрирована R³i в Швейцарии и находится под юрисдикцией данного государства, ученые и клиницисты более 30 стран мира, включая Россию, принимают участие в Программе R³i.

Одной из целей программы по снижению остаточного риска (R³i) являются рекомендации по терапевтическому вмешательству. R³i направлена также на необходимость изменения образа жизни и/или проведения фармакотерапии для снижения высокого остаточного риска микро- и макрососудистых событий у пациентов с диабетом 2 типа, получающих терапию в соответствии с имеющимися на данный момент стандартами лечения. Добавление ниацина, фибрата или омега-3 жирных кислот к терапии статинами сопровождается повышением вероятности оптимизации всех факторов риска со стороны липидного спектра. На настоящий момент продолжаются исследования исходов, направленные на оценку сопряженности данных стратегий с клинической пользой, превышающей таковую при терапии статинами.

Глобальная эпидемия ожирения, метаболического синдрома и диабета 2 типа ставит перед клиницистами новые проблемы, требующие решения. Программа R³i позволит повысить осведомленность о степени важности снижения сосудистых осложнений, подчеркивает необходимость обучения и обмена информацией между специалистами. В рамках трех основных исследований, ACCORD, AIM-HIGH и HPS2-THRIVE, будет получена информация по применению комбинированных вариантов липид-модифицирующей терапии.

В рамках проекта R³i начал работу сайт <http://www.r3i.org/>. При регистрации на сайте <http://www.r3i.org/> специалисты, для которых актуальна проблема снижения макро- и микрососудистых рисков, могут принять участие в обучающих on-line семинарах, получать новости о результатах проводимых исследований, клинических рекомендаций и разработанных подходов к снижению сосудистых рисков.

Обзор подготовил д.м.н., профессор А.М. Мкртумян

ТРАЙКОР 145 мг

ФЕНОФИБРАТ

ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ
ДИАБЕТА 2 ТИПА

Всего 1 таблетка в сутки
В любое удобное время

Видимые эффекты
терапии

- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии¹
- На 47% снижает ампутации по причине диабета¹
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза²



1. FIELD Study substudy, 2008
2. DAIS Study, 2001



SOLVAY
PHARMA

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11; факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>

Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения

Н.А. ПЕТУНИНА,
д.м.н., профессор
ММА им. И.М. Сеченова

Известно, что лечение аутоиммунных заболеваний до сегодняшнего дня является нерешенной проблемой. Это в полной мере относится к группе эндокринных заболеваний, имеющих аутоиммунную природу. В их число входит сахарный диабет типа 1, Аддисонова болезнь, аутоиммунный тиреодит, диффузный токсический зоб.

Как известно, в настоящее время существует три основных метода лечения диффузного токсического зоба. Это консервативная терапия, хирургическое лечение и лечение радиоактивным йодом (2, 4). Так как ни один из перечисленных методов не является патогенетическим, отношение к ним эндокринологов в разных странах мира не одинаково (26, 48). Этому во многом способствует тот факт, что ни один из методов лечения не гарантирует потенциально идеального исхода – сохранения эутиреоидного статуса.

Основной проблемой консервативного лечения диффузного токсического зоба является высокая частота рецидивов после прекращения лечения и объективные

трудности их прогнозирования (45). Частота ремиссий после 1-2 лет тионамидной терапии колеблется от 13 до 80%, а по данным США составляет 20-30%. Meng W. et al. (36) сообщают о возникновении рецидивов после лечения тиреостатиками у 53-54% больных (срок наблюдения после окончания лечения – 1 год), Lucas et al. при пятилетнем наблюдении сообщают о 60-67% случаев рецидивирования тиреотоксикоза (34). Наиболее низкие цифры рецидивирования при длительном наблюдении приводят Volpe et al. – 35% (51), самые пессимистичные результаты получены Chiovato L., Pinchera A. – 70-80% рецидивирования (21). Достаточно оптимистический прогноз дан в одном из обзоров Weetman A.P. (12). Он указывает, что спустя год после достижения эутиреоза тиреостатиками, у 40-50% больных развивается длительная ремиссия заболевания, которая у 30-40% больных сохраняется на протяжении 10 и более лет.

В московской популяции, по данным ретроспективного анализа кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – И.И. Дедов), рецидивы тире-

отоксикоза составляют 63%, стойкий эутиреоз достигнут у 35% больных и спонтанный гипотиреоз – у 2% больных (8). При этом было показано, что при повторных попытках назначения тиреостатических препаратов показатель сохранения ремиссии прогрессивно снижается. Так, 78% больных имели стойкую ремиссию после первой попытки консервативного лечения, 14% – после второй, 5,5% – после третьей и только 2,5% – после четвертой попытки (9, 11). На основании полученных результатов авторы работы делают вывод об очевидной нецелесообразности повторного назначения тиреостатиков: шанс таким образом добиться стойкой ремиссии очень небольшой.

Предполагается, что частота ремиссий зависит от исходного уровня потребления йода, но этот вопрос остается дискуссионным (54). Неясно также, связана ли ремиссия с приемом тионамидов, или она просто отражает естественное течение заболевания со спонтанными иммунологическими ремиссиями. Так, при лечении гипертиреоза одним только пропранололом частота ремиссий составляла 31%, то есть почти не отличалась от таковой при использовании тионамидов в США. Авторы делают вывод о том, что это может свидетельствовать в пользу развития спонтанных иммунологических ремиссий и при лечении тионамидами.

Вместе с тем известно, что существует гипотеза об иммунодепрессивном действии тиреостатических препаратов (38). Weetman A.P. свя-

Механизм действия тиамозола заключается в блокаде II, V и VI этапов биосинтеза тиреоидных гормонов. Он обладает способностью воздействовать на иммунологические нарушения, вовлеченные в патогенез диффузного токсического зоба. Тирозол обладает менее выраженным риском возникновения побочных эффектов, разрешен к применению во время беременности, выпускается в дозах 5 и 10 мг.

зывает эффективность действия анти tireоидных препаратов не только с блокадой тиреопероксидазы, но и влиянием на течение аутоиммунных процессов в щитовидной железе (55, 56). В последние годы появились сообщения о том, что анти tireоидные препараты ингибируют образование свободных радикалов на антигенпредставляющих клетках и, таким образом, снижают активность иммунных процессов. Как метимазол, так и пропилтиоурацил угнетают высвобождение простогландина E₂, α₁-интерлейкина и интерлейкина-6 из тиреоидных клеток. Считают, что снижение содержания медиаторов воспаления уменьшает лимфатическую инфильтрацию щитовидной железы и последующее образование анти tireоидных антител, в том числе и тиреоидстимулирующих (1, 2, 3). Однако взгляды специалистов по этому вопросу противоречивы.

Интересны результаты проведенного в 1993 году Европейского многоцентрового исследования эффективности различных доз метимазола, в котором приняли участие 509 больных диффузным токсическим зобом. Сравнивалась эффективность малых доз метимазола (10-20 мг) и относительно более высоких (40 мг/сутки). Частота рецидивов диффузного токсического зоба в этих двух группах, которую регистрировали в течение 12 месяцев после окончания терапии, была одинаковой. Reinwein D. et al высказано мнение, что полученные результаты не согласуются с гипотезой об иммунодепрессивном действии тиреостатических препаратов (40). В тоже время исследователи сообщили о том, что от используемой дозы тиреостатика зависит в последующем шанс сохранения ремиссии. Так, в тех случаях, когда была использована доза тиамазола 60 мг, в последующем длительную ремиссию сохраняли 75% пациентов, при дозе 15 мг – только 42%.

Говоря о вероятности сохранения ремиссии после консервативной терапии, большинство авторов (5, 39) указывают на значимость таких аспектов, как величина суточной

дозы, длительность приема тиреостатиков и сочетание их с левотироксинами. Как уже было отмечено выше, в отношении влияния суточной дозы на сохранение ремиссии тиреотоксикоза, мнения различных специалистов противоречивы. Многие исследователи указывают на отсутствие достоверных различий в эффективности высоких и низких доз (6, 35, 40), хотя Bromberg N., Romaldini J.H. et al. считают, что применение более высоких поддерживающих доз тионамидов более эффективно (42).

В отношении же длительности приема тиреостатиков мнение большинства ученых совпадает – медикаментозная терапия на протяжении 12-18 месяцев имеет преимущество в том смысле, что после ее отмены частота рецидивов тиреотоксикоза меньше, чем при лечении в течение менее 12 месяцев. При изучении литературы по поводу влияния длительности приема тиреостатиков на исход консервативного лечения наблюдается следующий подход к исследованию данного вопроса: обычно у двух групп пациентов, получавших фиксированную дозу метимазола, одна из них – длительное время, другая – короткое. Через определенный период времени проводят количественное сравнение рецидивов – ремиссий. Так, Allanic H. Et al. (18), проведя подобное рандомизированное исследование, сообщили о 78% случаев рецидивирования тиреотоксикоза среди пациентов, принимавших тионамиды в течение 6 месяцев, и 38% – получавших лечение в течение 18 месяцев. Эффективность более длительного приема тиреостатиков подтверждается и работами других авторов (23, 37, 44). Известно, что с учетом этого факта в детской практике используют более длительные курсы тионамидной терапии – до 3-4 лет, а при отсутствии иммунологической ремиссии и дольше (13). Lippe B.M. (33) сообщает, что через 2 года после начала тионамидной терапии ремиссия наблюдается в 25% случаев, а через 11 лет – уже в 75%. Douglas S. с соавторами (26) считают, что

если у больных на фоне длительной тионамидной терапии имеется подавленный уровень ТТГ и они отказываются от радикальных методов лечения, прерывать консервативную терапию не следует, несмотря на длительность предыдущего лечения. Сходной точки зрения придерживается Volpe R. (50). В случаях предполагаемого тяжелого дефекта нельзя рассчитывать на иммунологическую ремиссию, независимо от длительности применения анти tireоидной лекарственной терапии. У этих больных низкие шансы спонтанной ремиссии и они нуждаются в ятрогенной деструкции щитовидной железы.

Применение дозировки Тирозола 10 мг позволяет снизить в два раза количество таблеток, принимаемых пациентом. Всю суточную дозировку Тирозола можно принимать 1 раз, т.к. препарат кумулирует в тиреоцитах, продолжительность действия однократно принятой дозировки – около 24 часов.

Исследование, проведенное в Бразилии, посвящено оценке сохранения ремиссии в зависимости от комбинации тиреостатика с левотироксинами. (41). Частота ремиссии у больных, получавших большие дозы тионамидов (для предотвращения симптомов гипотиреоза осуществлялась комбинация с левотироксинами), составляла 75%, а у тех, кто получал монотерапию тионамидами в малых дозах – 42%. Авторы этой работы сделали вывод о большей эффективности высоких доз. Однако результаты европейского исследования ставят под сомнение этот вывод. В отличие от бразильского исследования, левотироксин одновременно с тионамидами получали все больные (40). Частота ремиссий среди больных, получавших метимазол в суточной дозе как 10, так и 40 мг, оказалась

совершенно одинаковой. Таким образом, не исключается, что причиной более частых ремиссий, наблюдавшихся бразильскими авторами, среди больных, получавших высокие дозы тионамидов, является одновременное применение левотироксина.

Исследования Hashizume K. et al. (30), проведенные в Японии в начале 90-х гг. прошлого века, привлекли внимание тиреологов. В одном из них больные диффузным токсическим зобом получали первые 6 месяцев метимазол в суточной дозе 30 мг. После этого их разделили на две группы: больные первой группы получали ежедневно 10 мг метимазола и 100 мкг левотироксина, а пациенты второй группы – метимазол и плацебо. Лечение продолжалось в течение года. Затем метимазол был отменен, а прием левотироксина или плацебо продолжали еще 3 года. В течение этого периода в группе больных, получавших тироксин, рецидив диффузного токсического зоба наблюдался лишь у одного пациента (1,7%), тогда как в группе больных, получавших плацебо, рецидив диффузного токсического зоба отмечен у 34,7% (17 человек) больных. В другом исследовании лечение левотироксином после метимазола во время беременности заметно снизило частоту рецидивов тиреотоксикоза в послеродовом периоде (4). До конца механизм, посредством которого реализуется помощь левотироксина в поддержании ремиссии диффузного токсического зоба, неизвестен. В первом исследовании эффект связывали с более низким уровнем ТТГ, но во втором – разницы в

уровнях ТТГ в исследуемой и контрольной группах не наблюдалось. Еще в 1970 году W.Alexander с соавторами (17) назначали больным тиреотоксикозом после окончания приема тиреостатиков трийодтиронин и не обнаруживали различий в частоте рецидивов. В нескольких опубликованных исследованиях последних лет также не удалось подтвердить данных бразильских и японских авторов о большей частоте ремиссий при комбинированной терапии тиреотоксикоза (26, 47). Согласно данным греческих авторов, дополнительное применение левотироксина не только не снижало, но, напротив, увеличивало частоту рецидивов, даже на фоне низких цифр антител к рецептору ТТГ (48). В исследованиях, проведенных на московской популяции Г.А. Мельниченко с соавт. (9, 10), не было выявлено достоверного влияния левотироксина на иммуносупрессивное действие тионамидов. Процент рецидивов в группе, получавшей и не получавшей левотироксин, составил 67,92 и 78,56% соответственно. Возможные причины противоречивости данных о влиянии левотироксина усматривались в высоком потреблении йода в Японии, других этнических различиях, неодинаковых схемах лечения и разном построении самих исследований.

Возможным маркерам постоянной ремиссии при тиреостатической терапии посвящена довольно обширная литература. Существует мнение, что наличие большого зоба и развитие преимущественной секреции T_3 обуславливает плохой прогноз заболевания. Winsa B. Dahlberg P.A. (58) Headly FJ (31) и

другими авторами приводятся данные о том, что риск рецидива при консервативной терапии выше у лиц молодого возраста с большими размерами зоба, исходно высоким уровнем тиреоидных гормонов, при ассоциации с HLA-DR₃ и DRW₃, высоким уровнем тиреостимулирующих антител на фоне лечения. На возможную роль генетических факторов в течении ДТЗ, в том числе и не ассоциированных с HLA, указывает Weetman A.P. (12, 54). Несколько иные прогностические факторы называют авторы, мнение которых заключается в том, что прогноз заболевания благоприятен у пациентов с неосложненным тиреотоксикозом, исходно высоким уровнем антител к тиреопероксидазе и у пациентов, щитовидная железа которых уменьшилась на фоне консервативной терапии (25, 27). Ряд исследователей не находит прогностической значимости уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе (14, 16, 19, 20, 22, 28). Высокое соотношение T_3 к T_4 (более чем 20) некоторые авторы отмечают в качестве неблагоприятного прогностического признака (26, 48), в то же время подобную зависимость нашли не все.

Большинство исследователей с целью контроля эффективности лечения предлагают использовать определение тиреостимулирующих антител (20, 30, 32, 57) и результаты пробы с угнетением секреции T_3 (31). Было показано, что у лиц с положительными результатами пробы с T_3 риск рецидивов ниже на 50%, чем у лиц с отрицательными результатами этой пробы. Hedley A.J. et al. в 1989 году показали, что при отрицательной пробе с трийодтиронином 79% больных дали рецидивы тиреотоксикоза, причем 72% – в первый год наблюдения. При положительной пробе с T_3 рецидив отмечался только у 26-44% больных и в первый год наблюдения процент рецидивов был значительно ниже – 30%. Оценивать иммунологическую ремиссию предлогно также с помощью пробы с тиреолиберинном, отсутствие должного повыше-

В настоящее время основной группой препаратов, используемых в лечении гипертиреоза при ДТЗ, являются тионамиды: метимазол, карбимазол, пропилтиоурацил. Их механизм действия заключается в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз.

ТИРОЗОЛ®



Эффективная компенсация тиреотоксикоза

Гасит
огонь
разрушения



NYCOMED

www.thyronet.ru
www.nycomed.ru

- Тирозол® – тиамазол, соответствующий мировым стандартам качества
- Тирозол® 10 мг – уникальная дозировка тиамазола позволяет снизить количество принимаемых таблеток в 2 раза
- Выбор дозировок Тирозола® 5 и 10 мг обеспечивает удобство терапии
- Тирозол® в дозировке до 10 мг разрешен к применению при беременности
- Тирозол® в дозировке 5 и 10 мг включен в Федеральную программу льготного лекарственного обеспечения (ДЛО)



ния ТТГ и T_3 после лечения тионамидами – плохой прогностический признак (31). Помимо перечисленных выше, многие авторы (15, 18, 43, 46) к предикторам рецидива относят: субнормальный уровень ТТГ в сыворотке крови, «плоскую» кривую реакции ТТГ на введение ТРГ, высокий уровень тиреоглобулина при одновременном применении $L-T_4$, высокое поглощение радиоактивного йода при одновременном применении с $L-T_4$, гипозоогенность тиреоидной ткани при УЗИ, HLA-D₃ аллель DQA24. Однако в вопросе о том, что ни один из перечисленных маркеров сам по себе не является настолько точным, чтобы его можно было рекомендовать в практику, мнение большинства авторов совпадает (12). На наш взгляд, только группа факторов, имеющих единую направленность – риск развития тиреотоксикоза – может быть использована у конкретного пациента в выборе тактики его ведения.

Douglas S. (26) считает, что рецидив тиреотоксикоза обычно проявляется повышением концентрации T_3 или снижением уровня ТТГ в плазме крови. Если больной сохраняет эутиреоидное состояние в течение 6 месяцев после отмены тионамидов, можно предполагать, что ремиссия будет продолжаться и дальше. Поздние рецидивы, по данным Douglas S. (26), встречаются только у 8-10% таких больных. Это согласуется с результатами Мель-

ниченко Г.А. с соавт (9, 10): 84% рецидивов возникло в течение одного года, 12% – от 1 года до 5 лет, 4% – в сроки более 5 лет.

Возможные механизмы наступления ремиссии у больных диффузным токсическим зобом можно разделить на три варианта:

1. Вследствие уменьшения продукции тиреоидстимулирующих антител;

2. Аутоиммунная деструкция тиреоидной ткани вследствие повышения уровня антител к тиреоидной пероксидазе и выраженной лимфоидной инфильтрации;

3. Появления антител, блокирующих рецепторы ТТГ.

Volpe R. (52) считает, что первый вариант ремиссии может наблюдаться только у больных с относительно легкими нарушениями иммунорегуляции. В последних двух случаях, речь, по-видимому, идет о сочетании ДТЗ с аутоиммунным тиреоидитом, и вероятным исходом этих механизмов является развитие спонтанного гипотиреоза. По данным литературы (4, 12, 26, 49), количество таких больных составляет 3-5%. При развитии третьего варианта в зависимости от преобладания титров стимулирующих или блокирующих иммуноглобулинов наблюдаются колебания от гипер- к гипотиреозу.

Одним из вариантов достижения иммунологической ремиссии, по мнению Volpe R. (50), является разрушение достаточного для предот-

вращения рецидива количества тиреоидной паренхимы при лечении I^{131} или тиреоидэктомии.

Терапия радиоактивным йодом широко используется в США и странах Западной Европы, является достаточно простым, эффективным и наиболее экономичным методом лечения диффузного токсического зоба (8, 29). С пониманием безопасности радиойодтерапии и растущим ее признанием больными, как считает Wartofsky L. (53), операция в качестве метода радикального лечения диффузного токсического зоба теряет популярность. Особенно это касается США, где операцию рекомендуют не более 1% американских тиреологов. Однако в настоящих условиях, на наш взгляд, говорить об отказе от хирургического метода лечения, как минимум, преждевременно, а возможно, и вообще нереально. Это обусловлено целым рядом причин. Во-первых, число пациентов, получающих лечение радиоактивным йодом, у нас в стране крайне незначительно (8). Это связано как с объективными (нехватка медицинских учреждений, проводящих лечение I^{131}), так и субъективными (настороженное отношение, как пациентов, так и врачей, большое количество противопоказаний) факторами. Во-вторых, ни у кого не вызывает сомнений, что большой зоб (поскольку радиойодтерапия в таких случаях может потребовать многократного введения изотопа в течение нескольких месяцев или лет, а также риск развития радиационного тиреоидита с дальнейшим увеличением объема ЩЖ), нефункционирующий «холодный» узел являются показанием к хирургическому лечению (7). Учитывая, что по данным различных авторов при гистологическом исследовании карцинома щитовидной железы сопутствовала диффузному токсическому зобу в 4,3-5,8% случаев, при использовании радиоактивного йода как метода лечения такие случаи могут быть пропущены. В-третьих, единственно возможной альтернативой у беременных женщин с неэффективностью тиреостатической тера-

Поскольку в организме карбимазол почти полностью превращается в метимазол, то их эффекты совпадают. Пропилтиоурацил обладает дополнительным эффектом, тормозя конверсию T_4 в T_3 в периферических тканях. Однако, несмотря на это преимущество, метимазол быстрее нормализует уровень T_4 и T_3 в сыворотке крови. Это может быть связано с более выраженной активностью метимазола и с большей продолжительностью его действия. ПТУ отличается более коротким периодом действия, что требует соответственно более частого приема препарата. Поскольку тионамиды не блокируют транспорт йодида и не тормозят освобождение гормонов из их депо в щитовидной железе, компенсация тиреотоксикоза требует времени, и в большинстве случаев на это уходит от 2 до 6 недель.

пии также является операция. И, наконец, в-четвертых, в настоящее время мнение о гипотиреозе, как безобидном и легко устранимом последствии радикальных методов лечения, подвергается критической переоценке. Проведенное недавно катанестическое исследование показало, что среди больных, подвергнутых радиоiodтерапии в связи с тиреотоксикозом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза возросла на 13%, что, возможно, связано с неадекватной заместительной терапией гипотиреоза. Незначительная, но хроническая передозировка препаратов тиреоидных гормонов, не сопровождаемая классическими клиническими симптомами, вызывает гипертрофию миокарда, предсердную фибрилляцию и тромбоэмболию. С другой стороны, недостаточная доза тиреоидных гормонов и субклинический гипотиреоз, проявляющийся лишь слегка повышенным уровнем ТТГ, также достоверно увеличивает риск кардиоваскулярной смерти.

В нашей стране преимущество традиционно отдается медикаментозной терапии. В идеале терапия тиреотоксикоза должна устранять его первопричину, однако при ДТЗ это невозможно, поскольку до сих пор не разработаны методы коррекции иммунных нарушений, в частности гиперпродукции антител к рецептору ТТГ.

В настоящее время основной группой препаратов, использующихся в лечении гипертиреоза при ДТЗ, являются тионамиды: метимазол, карбимазол, пропилтиоурацил. Их механизм действия заключается в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз.

Как было указано выше, имеется гипотеза о том, что тионамиды влияют на иммунологические изменения, развивающиеся при ДТЗ. В частности, предполагается, что они

влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E₂, IL-1, IL-6 и продукцию белков теплового шока тироцитами.

Поскольку в организме карбимазол почти полностью превращается в метимазол, то их эффекты совпадают. Пропилтиоурацил обладает дополнительным эффектом, тормозя конверсию T₄ в T₃ в периферических тканях. Однако, несмотря на это преимущество, метимазол быстрее нормализует уровень T₄ и T₃ в сыворотке крови. Это может быть связано с более выраженной активностью метимазола и с большей продолжительностью его действия. ПТУ отличается более коротким периодом действия, что требует соответственно более частого приема препарата. Поскольку тионамиды не блокируют транспорт йодида и не тормозят освобождение гормонов из их депо в щитовидной железе, компенсация тиреотоксикоза требует времени, и в большинстве случаев на это уходит от 2 до 6 недель.

Высоко оценивая клиническое и патоморфологическое действие тиамазола как основного препарата, который используется, в то же время крайне важно указать на наличие побочных проявлений, которые имеют место при длительной терапии диффузного токсического зоба. Тяжелыми, но достаточно редкими (< 1% случаев) осложнениями терапии тионамидами могут быть васкулиты, холестатическая желтуха, тромбоцитопения, агранулоцитоз. Риск развития агранулоцитоза повышается в 6 раз у лиц старше 40 лет, и при применении больших доз тиамазола риск возрастает до 8 раз. Чаще встречаются сыпь, зуд, крапивница, транзиторная гранулоцитопения, артралгии. Эти осложнения могут спонтанно исчезнуть, но на практике требуется замена одного тионамида на другой, хотя вполне вероятно перекрестная реактивность на оба препарата.

В связи с изложенным выше, особое внимание привлекают фармакологические препараты, обладающие менее выраженными побочными эффектами. В России зарегистрирован Тирозол (Мерк КГаА, Германия для Никомед) – тиреостатический препарат из группы тионамидов, действующее вещество – тиамазол. Механизм действия тиамозола заключается в блокаде II, V и VI этапов биосинтеза тиреоидных гормонов. Он обладает способностью воздействовать на иммунологические нарушения, вовлеченные в патогенез диффузного

Имеется гипотеза о том, что тионамиды влияют на иммунологические изменения, развивающиеся при ДТЗ. В частности, предполагается, что они влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E₂, IL-1, IL-6 и продукцию белков теплового шока тироцитами.

токсического зоба. Тирозол обладает менее выраженным риском возникновения побочных эффектов, разрешен к применению во время беременности, выпускается в дозах 5 и 10 мг. Применение дозировки Тирозола 10 мг позволяет снизить в два раза количество таблеток, принимаемых пациентом. Всю суточную дозировку Тирозола можно принимать 1 раз, т.к. препарат кумулирует в тироцитах, продолжительность действия однократно принятой дозировки – около 24 часов.

Лечение начинают с дозы 20-40 мг/сут. После достижения эутиреоидного состояния дозу препарата уменьшают до 5-10 мг/сут. Необходимо отметить, что для успешного лечения, длительность консервативной терапии должна быть не менее 12-18 месяцев. 

Литература

1. Балаболкин М.И. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Клиническая медицина. 1995; №1: 15-17.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум пубблишинг, 1998. 582 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний. М.: Универсум пубблишинг, 2000.
4. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000.
5. Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Трунин Е.М. Возникновение рецидивного токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 2002; №1, т. 48: 21-25.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. М.: Медицина, 1993. 223 с.
7. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Заболевания щитовидной железы: Метод. рекомендации / Министерство здравоохранения и медицинской промышленности РФ; Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицинская газета. 1996; 158.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Александрова Г.Ф. Диффузный токсический зоб // Клиническая медицина. 1992; №5-6: 65-70.
9. Мельниченко Г.А., Петрова Н.Д. Современные подходы к лечению синдрома тиреотоксикоза // Клиническая фармакология и терапия. 1997; №1: 60-65.
10. Петрова Н.Д., Хомякова В.Н., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом // Проблемы эндокринологии. 1999.
11. Полтырев В.С., Циммерини Б.Е., Дроздова Н.А. и др. Некоторые вопросы консервативного и оперативного лечения диффузного токсического зоба // Актуальные вопросы клинической хирургии: Сб. научных трудов. Иваново, 1997; вып. 2: 193-197.
12. Уитман Э. Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса // Тиронет. 2003; № 2: 2-11.
13. Шилин Д.Е. Исследование антитиреоидных антител и тиреоглобулина в диагностике и контроле терапии заболеваний щитовидной железы // Тиронет, 2002; № 2.
14. Ajan R.A., Kemp E.H., Waterman E.A. et al. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease // J Clin Endocrinol Metab. 2000. Vol. 85: 2020-2027.
15. Aizawa T., Ishihara M., Koizumi Y. et al. Serum thyroglobulin concentration as an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. Am J Med. 1990; 89: 175-80.
16. Akamizu T., Mori T., Kasagi K. et al. Anti-TSH anti-body with high specificity to human TSH in sera from a patient with Graves' disease: its isolation from, and interaction with, TSH receptor antibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26: 311-320.
17. Alexander W.D., McLarty D.G., Horton P. & Pharmakiotis A.D. Subsequential assessment during drug treatment of thyrotoxicosis. Clinical Endocrinology. 1973; 2: 43-50.
18. Allancin H., Fauchet R., Orgiazzi J. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 675-679.
19. Bech K., Feldt-Rasmussen U., Bliddal H., Date J., Blichert-Toft M. The acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulins, and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy // Clin Endocrinol 1982; 16: 235-12.
20. Biro J. Thyroid-stimulating antibodies in Graves' disease and the effect of thyrotrophin-binding globulins on their determination // J Endocrinol 1982; 92: 175-184.
21. Chiovato L., Pinchera A. Stressful life events and Graves' disease // Eur J Endocrinol. 1996; Vol. 134: 680-682.
22. Cho B.Y., Lee H.K., Koh C.S., Min H.K. & Lee M.: Anti-TSH antibodies in patients with Graves' disease and primary non-goitrous myxedema. in: Vichayanrat A, Nitiyanant W, Eastman C & Nagataki S (eds). Recent Progress in Thyroidology 310-316. Crystal House Press, Thailand. 1986; 310-316.
23. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' Disease // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1998; Vol. 27: 225-247.
24. Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R. et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease // J Clin Endocrinol Metab. Vol. 84: 90-97.
25. Doble N.D.; Banga J.P.; Pope R.; Lalor E., Kilduff P., McGregor A.M. Autoantibodies to the thyroid microsomal/thyroid peroxidase antigen are polyclonal and directed to several distinct antigenic sites. Immunology 64 1988; 23-29.
26. Douglas S., Ross D.S. Current Therapeutic Approaches to Hyperthyroidism, Elsevier Science Publishing Co., 1993; 1043-2760/93.
27. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin and thyrotropin receptor // Clin. Chem. 1996; Vol. 42: 160-163.
28. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on longterm remission after medical therapy of Graves' disease // J Clin Endocrinol Metab 1994; Vol. 78: 98-102.
29. Graham B., Burman K.D. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of potential risks. Ann Intern Med 1986; 105: 900-5.
30. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A. et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease: Effects on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism // N Engl J Med 1991. Vol. 324, №14: 947-953.
31. Heady F.J., Young R.E., Jones S.J. et al. Antithyroid drugs in treatment of hyperthyroidism in Graves' disease long-term follow-up of 434 patients // Clin Endocrinology 1989. Vol. 31: 209-218.
32. Hormann R.; Saller B. et al. Prognostic value of thyroid stimulating antibodies and TSH-binding inhibiting immunoglobulins in the follow-up or Graves disease. Klin. Wochenschr. 63, 1985; 1247-1252.
33. Lippe B.M., Landaw E.M., Kaplan S. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy; twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1241-5.
34. Lucas A., Salinas I., Rius F. et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82: 2410-2413.
35. McGregor A.M., Rees Smith B., Hall R. Prediction of relapse following anti-thyroid drug treatment of Graves' disease. Thyroid Today. 1982; №5: 161.
36. Meng W., Meng S., Mannchen E. et al. Effect of duration of therapy low and highly dose thiamazole treatment on Basedow'-Graves' disease // Experimental and Clinical Endocrinology / 1991. Vol. 97: 257-260.
37. Orgiazzi L., Madec A.M. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease // Thyroid. 2002. Vol. 12: 849-853.
38. Ratanachaiyawong S., McGregor A.M. Immunosuppressive effects of antithyroid drugs. Clinics Endocrinol Melab 1985; 14: 449-466.
39. Reinwein D., Benker G., Konig M.P., Pinchera A., Schatz H., Schleusener H. Hyperthyroidism in Europe: clinical and laboratory data of a prospective multicentric survey // J Endocrinol invest 9 1986 (Suppl) 2: 1-36.
40. Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H., Alexander W.D. and the European Multicentre Study Group on Antithyroid Drug Treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy // J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1516-1521.
41. Rittmaster R.S., Abbot E.G., Douglas R.F. et al Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease // J Clin Endocrinol Metab 1998. Vol. 83: 814-818.
42. Romaldini J.H., Bromberg N., Werner R.S. et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 563-570.
43. Schleusener H., Schwander J., Holl G. et al. Do HLA-DR-typing and measurement of TSH-receptor antibodies help in the prediction of the clinical course of Graves' thyrotoxicosis after antithyroid drug treatment? Acta Endocrinol 1987; 281 (Suppl): 318-324.
44. Solomon B., Glinoe D., Lagasse R., Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1992; 70: 1518-24.
45. Solomon B., Evalul J.E., Burman K.D., Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: Continued influence of iodine intake? Ann Intern Med 1987; 107: 510-512.
46. Talbot J.N., Duron F., Feron R., Aubert P., Milhaud G. Thyroglobulin thyrotropin and thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves' disease within one year. J Endocrinol Invest 1989; 12: 589-93.
47. Tamai H., Nakagawa T., Fukino O. et al. Thiouamide therapy in Graves' Disease: relation of relapse rate to duration of therapy. Ann Intern Med 1980; 92: 488-90.
48. Thomopoulos P. Present management of Graves' hyperthyroidism: an effective but symptomatic approach. The European Journal of Medicine. 1993. Vol. 2, №2: 67-69.
49. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment // Thyroid 1997. Vol. 7: 369-375.
50. Volpe R. Autoimmune thyroid disease. In: Volpe R, ed. Autoimmunity and Endocrine Disease. New York and Basel: Marcel Dekker, 1985; 109-286.
51. Volpe R., Karlsson A., Jansson R. Dahlberg P.A. Evidence that antithyroid drugs induce remissions in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. Clin Endocrinol (Oxf) 1986; 25: 453-62.
52. Volpé R. Autoimmune diseases of the endocrine system. CRC, Boca Raton, 1990; 1-364.
53. Wartofsky L. The thyroid gland. In: Becker K.L., ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 308-471.
54. Weetman A.P. How antithyroid drugs work in Graves' disease. Clin Endocrinol. 1992; 37: 317-318.
55. Weetman A.P. Thyroid peroxidase as an antigen in autoimmune thyroiditis. Clin Exp Immunol 1990; 80: 1-3.
56. Weetman A.P., McGregor A.M., Wheeler M.H., Hall R. Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves' disease. Clin. Exp. Immunol. 1984; 56: 330.
57. Wilson R.; Fräser W.D.; McKillop J.H.; Thomson J.A. The prognostic value of TSH receptor binding and thyroid stimulating antibodies following antithyroid drug treatment of Graves' disease Acta endocrinologica 1989; 121: 666-670.
58. Winsa B., Dahlberg P.A., Jansson R., Ågren H. and Karlsson F.A. Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease, Acta Endocrinol (Copenh) 1990; 122: 622-728.

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

8-9 июня 2009 года

Всероссийская научно-практическая конференция

«ПЕРСПЕКТИВЫ КАРДИОЛОГИИ РОССИИ В XXI ВЕКЕ»

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

Вопросы для обсуждения

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

Место проведения и ОРГКОМИТЕТ: Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, 3-я Черепковская, 15а.

Телефоны для справок: (495) 414-62-70; тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

WWW.CARDIOWEB.RU

CONGRESS@CARDIOWEB.RU; Snn_cardio@mail.ru

Тезисы для публикации принимаются с 15 октября до 15 марта 2009 г.

Тезисы представляются на русском языке только в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru.

Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут! Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Публикация тезисов – бесплатно.

А. М. МКРТУМЯН,
Е. В. БИРЮКОВА

МГМСУ

Роль оригинального препарата Meridia® (сIBUTРАМИН) в снижении веса и нормализации метаболических нарушений

Ожирение, приобретающее глобальный масштаб, стало одной из серьезных угроз здоровью человека в XXI веке. Неуклонный рост числа случаев ожирения отмечается во всех странах мира. За последние 10 лет частота ожирения в мире возросла в среднем на 75%, даже в странах с традиционно низкими уровнями избыточного веса и ожирения (3, 17). В Российской Федерации, по предварительным данным, 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25% избыточную массу тела. Ожирение – это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема современного общества: в развитых странах мира расходы на лечение ожирения и сопутствующих ему заболеваний составляют 6-10% всех затрат на здравоохранение (16, 17).

Известно, что ожирение существенно сокращает продолжительность жизни человека. По данным статистики, по причинам, связанным с ожирением, ежегодно в мире умирает около 2,5 млн человек. Увеличение массы тела всего лишь на 0,4 кг увеличивает риск смерти на 2% у лиц в возрасте 50-62 года (3, 9, 11).

Ожирение – это хроническое заболевание, результат расстройства энергетического баланса, когда поступление энергии превышает ее расход. За последние годы резко изменились пищевые привычки и поведение человека – это в первую очередь чрезмерное потребление высококалорийной жирной пищи, недостаток физической активности, злоупотребление алкоголем, недостаток сна, которые имеют не

меньшее значение для развития ожирения, чем генетическая предрасположенность. В развитых странах частота распространенности ожирения напрямую коррелирует с увеличением размеров порции и объемом потребляемой энергии.

К сожалению, не только пациенты, но и некоторые врачи не считают ожирение серьезным заболеванием, часто недооценивая его отрицательное влияние на состояние здоровья, особенно на сердечно-сосудистую систему. Наиболее неблагоприятным считается абдоминальное ожирение, которое часто наблюдается и при относительно невысоких величинах ИМТ. Так, увеличение объема талии на 1 см, а соотношения окружностей талии и бедер (ОТ/ОБ) – на 0,01 ассоциируется с повышением риска будущих сердечно-сосудистых событий на 2% и 5% соответственно (17). Существует немало клинических доказательств, демонстрирующих тесную связь между абдоминальным ожирением и комплексом гормональных и метаболических факторов риска, составляющих основу метаболического синдрома (9, 16).

С широким распространением ожирения увеличивается и количество обусловленных им заболеваний и состояний (таблица 1).

Осуществляя лечение заболеваний, причинносвязанных с ожирением (сахарный диабет типа 2, ИБС, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, некоторые формы рака и др.), врачи не всегда настоятельно рекомендуют снижение массы тела. Известно, что успешное снижение массы тела позволяет уменьшить клинические

проявления, улучшить контроль и повысить эффективность терапии этих заболеваний.

Терапия ожирения – довольно сложная задача, поскольку это хроническое заболевание, требующее длительного, систематического наблюдения и лечения. Современные подходы к терапии ожирения заключаются в использовании нефармакологических методов терапии, которые при необходимости дополняются фармакотерапией. Основу терапии ожирения составляет низкокалорийное питание и ограничение жиров. Снижение массы тела и отрицательный энергетический баланс достигаются снижением физиологической калорийности рациона на 500-600 ккал/сут. Заметим, что суточная калорийность не должна составлять менее 1200 ккал у женщин и 1500 ккал у мужчин. Снижение веса может быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей не более 25-30% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров – менее 7-10%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина менее – 300-200 мг, содержание клетчатки должно составлять не более 20-25 г/сут. Потребление углеводов (медленно усвояемых) должно составлять 55-60%, а белков – 15% от общей калорийности рациона. Также рекомендуется употребление в умеренных количествах соли (до 5 г в день). Контроль эффективности снижения веса достигается обязательным ежедневным ведением пациентом дневника питания, в котором указываются все приемы пищи, полный перечень

продуктов и их объем, количество потребленной жидкости.

Пациентам могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4-5 занятий в неделю по 30-45 мин.), поскольку в начале терапии они часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность сочетания диетотерапии с повышением физической активности, только 20% пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти лечебные подходы одновременно.

Клиническая практика свидетельствует: в течение одного года прежний вес вновь возвращается более чем у 90% людей, ранее снизивших массу тела, а положительных результатов без дополнительной фармакотерапии могут достичь только около 4-5% (1, 10). Медикаментозная терапия ожирения позволяет повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению и достигнуть как более эффективного снижения массы тела, так и поддержания достигнутого результата в течение длительного периода (2). Фармакотерапия ожирения рекомендована, если при модификации образа жизни не удается добиться снижения веса на 5% в течение 3-6 месяцев. Кроме того, если у больного показатель ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м², но есть факторы сердечно-сосудистого риска, в этом случае показана медикаментозная терапия.

Современным препаратом для лечения ожирения является сибутрамин (4, 10). Фармакологическое действие препарата состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели. Результатом накопления серотонина в межнейрональной щели является усиление и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, уменьшение объема потребляемой пищи. Это один из механизмов действия препарата, предотвращающий формирование правильного пищевого поведения (2). В целом 87% пациентов придерживаются сфор-

мированного пищевого поведения, выработанного в процессе терапии сибутрамином (1, 8). Наряду с этим, активируя β -3 и β -2 адренорецепторы жировой ткани, препарат стимулирует процессы термогенеза, увеличивает расход энергии организма и тем самым инициирует липолиз, а значит, повышает возможности пациента снизить вес. Действуя на обе стороны энергетического обмена, сибутрамин способствует не только эффективному снижению массы тела, но и длительному поддержанию достигнутых результатов.

Клиническая эффективность и безопасность сибутрамина были ярко продемонстрированы в многоцентровых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях (1, 4, 5). Наиболее длительным из них – непрерывный прием сибутрамина 24 месяца – является исследование STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), в котором участвовало 605 больных ожирением в возрасте от 17 до 65 лет с ИМТ 30-45 кг/м² (8).

Снижение веса в группе пациентов, принимавших сибутрамин, составило в среднем 10,2 кг (в сравнении с 4,5 кг в группе плацебо); уменьшения массы тела на 5% и более в группе сибутрамина смогли достичь 93% пациентов, в том числе более половины похудели на 10% и более от исходной массы тела; 43% исследуемых, получавших препарат, поддерживали 80% или более от достигнутого снижения массы тела (из них 27% пациентов сохранили 100% от первично достигнутого эффекта) и только 16% – на фоне плацебо. Объем висцерального жира уменьшился на 22% от исходной величины, что было доказано при проведении магнитно-резонансной томографии. Следует подчеркнуть, что сибутрамин снизил массу тела и уменьшил объем талии, соответственно, в 3 и 1,9 раза эффективней, чем плацебо (8).

Следует отметить важность полученных результатов в связи с тем, что исследование STORM включало большое количество пациентов, пытавшихся безуспешно снизить массу тела ранее. В этом исследовании также удалось доказать, что эффекты сибутрамина сохраняются и после

его отмены.

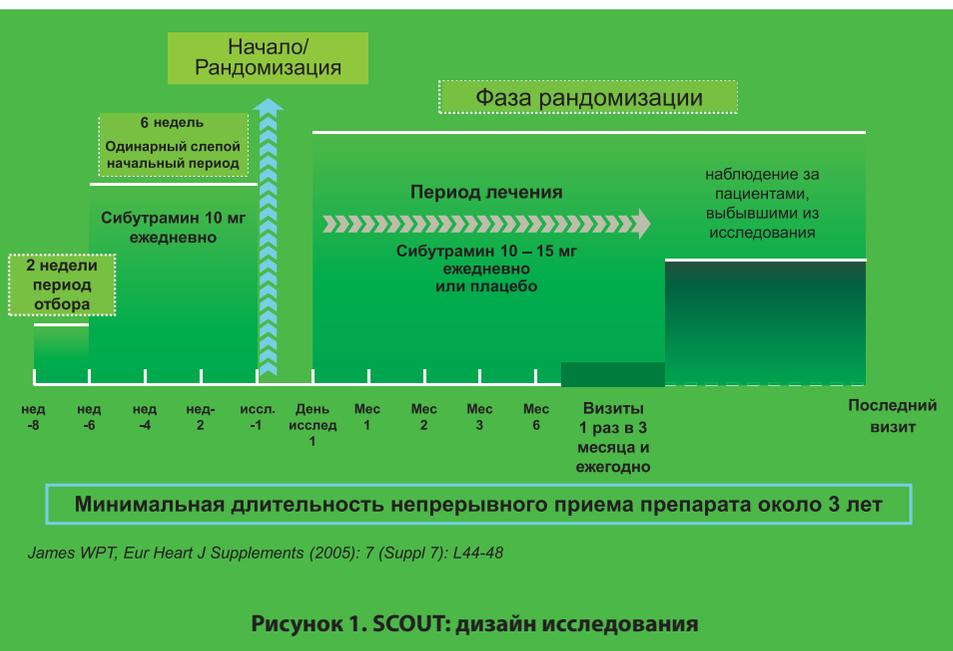
Лекарственные препараты, используемые при лечении ожирения, должны не только снижать массу тела, но и препятствовать развитию и прогрессированию заболеваний, ассоциированных с ожирением (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2).

Дислипидемия, в 1,5 раза чаще встречающаяся у тучных, в 2-4 раза увеличивает риск развития атеро-



Таблица 1. Заболевания и состояния, обусловленные ожирением

Сердечно-сосудистая система
ИБС
Артериальная гипертензия
Застойная сердечная недостаточность
Тромбоэмболии
Варикозная болезнь вен
Дыхательная система
Одышка
Дыхательная недостаточность
Синдром ночного апноэ
Желудочно-кишечный тракт
ЖКБ
Гастроэзофагальный рефлюкс
Дискинезия желчевыводящих путей
Желчнокаменная болезнь
Рак кишечника
Синдром раздраженного кишечника
Хронический колит
Неалкогольная жировая болезнь печени
Костно-мышечная система
Синдром хронической боли в спине
Остеоартриты
Малоподвижность
Подagra
Эндокринная система
Инсулинорезистентность
НТГ, сахарный диабет типа 2
Бесплодие
СПКЯ
Дислипидемия
Нервная система
ВЧГ
Мозговой инсульт
Депрессия, тревога
Мочеполовая система
Рак предстательной железы, матки, молочной железы
Хронические инфекции мочевыводящих путей
Гипогонадизм
Нарушение менструального цикла
Гирсутизм
Эректильная дисфункция
Кожа
Целлюлит
Гнойничковые инфекции кожи
Плохое заживление ран
Отеки, лимфостаз
Потливость



склероза и ИБС (5, 17). Согласно результатам исследования STORM, лечение сибутрамином сопровождалось снижением атерогенного потенциала липидного спектра крови больных: уровень ХС ЛПВП повысился на 21% при снижении показателей ХС ЛПНП на 13,5% и триглицеридов на 20% (8). Указанный аспект действия препарата крайне важен, поскольку большая часть больных ожирением имеет атерогенную дислипидемию, которая наряду с другими факторами способствует преждевременному развитию у них атеросклероза. По данным исследования UKPDS, увеличение содержания ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л сопровождается снижением риска возникновения ИБС на 15% (15). Эти липопротеиды препятствуют развитию ИБС, способствуя обратному переносу избытка ХС из периферических клеток в печень для дальнейшей экскреции.

Известно, что около 40% боль-

ных ожирением страдает артериальной гипертензией, которая является частым компонентом метаболического синдрома (6, 14). Согласно мнению экспертов ВОЗ, в западных странах в среднем у трети пациентов артериальная гипертензия обусловлена избыточной массой тела, а у мужчин до 45 лет этот показатель достигает 60% (17). Снижение веса у больных артериальной гипертензией в настоящее время рассматривается как один из самых значительных факторов, способствующих нормализации артериального давления (АД). В этой связи пациентам с артериальной гипертензией, имеющим избыточную массу тела, следует настойчиво рекомендовать постепенное и эффективное похудение и поддержание достигнутых результатов.

В реальной клинической практике у врачей различных специальностей часто возникает вопрос: можно ли

использовать сибутрамин у больных с ожирением и сердечно-сосудистой патологией? Известно, что уменьшение массы тела более чем на 10% от исходной сопровождается снижением систолического и диастолического АД (САД, ДАД) в среднем на 10 и 20 мм рт. ст. соответственно, на каждый 1,0 кг снижения массы тела концентрация общего холестерина уменьшается на 0,05 ммоль/л, ХС ЛПНП – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов – на 0,015 ммоль/л, а уровень ХС ЛПВП повышается на 0,009 ммоль/л (17). Влияние сибутрамина на симпатическую нервную систему долгое время вызывало опасения в плане возможности использования препарата у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и для продолжительного лечения. Дополнительные опасения по поводу применения сибутрамина при наличии этих заболеваний обусловлены и нежелательными эффектами препарата – возможным повышением АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов, принимавших сибутрамин, наблюдалось незначительное повышение уровня САД (на 0,3-2,7 мм рт. ст.) и ДАД (на 1,6-3,4 мм рт. ст.), а ЧСС – на 2-5 уд./мин. (1, 4, 13, 14).

Весомый вклад в подтверждение того, что сибутрамин не только возможно, но и нужно использовать у многих больных ожирением с артериальной гипертензией и другой сердечно-сосудистой патологией внесло многоцентровое крупномасштабное рандомизированное исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial). Впервые целью исследования было изучение влияния снижения массы тела при помощи сибутрамина на параметры сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как от сердечно-сосудистых, так и от других причин у тучных пациентов среднего и зрелого возраста из группы высокого риска по кардиоваскулярной патологии. Коррекция массы тела в исследовании SCOUT осуществляется с помощью диеты (с дефицитом 600 ккал/сут.) и физических упражнений (более 150 мин. в неделю умеренной физической ак-

В представленных крупнейших многоцентровых, рандомизированных исследованиях использовался только оригинальный препарат сибутрамина – Меридиа® (1, 4, 5, 8, 12). На настоящий момент рандомизированных клинических исследований на большой выборке пациентов с использованием дженериков не имеется.



Меридиа 

Клинически доказано:

-  **Эффективное снижение и длительное удержание веса¹**
-  **Нормализация липидного обмена и повышение чувствительности к инсулину²**
-  **Улучшение репродуктивного здоровья³**
-  **Высокая безопасность применения, подтвержденная в более чем 100 исследованиях**

Когда стройность означает здоровье!

**10 лет клинической практики
19 миллионов пациентов
80 стран мира**

*Есть средство
есть меньше!*

МЕРИДИА® Сибутрамин. Регистрационный номер: П N 012145/01 от 26.02.2006.

Каждая капсула содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрата 10 или 15 мг. Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения ожирения. Сибутрамин проявляет свое действие in vivo за счет своих метаболитов, являющихся вторичными и первичными аминами. Ингибирует обратный захват моноамина (прежде всего серотонина и норадреналина) и снижает потребность в пище (увеличивает чувство насыщения) за счет изменения (увеличения синергических взаимодействий) центральных норадренергических и 5-HT функций и увеличивает термогенез, опосредованно активируя бета-3 адrenoцепторы, также воздействует на бурую жировую ткань. **Показания к применению:** алиментарное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более; алиментарное ожирение с ИМТ 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом типа 2 или дислипидотемией. **Способ применения и дозы:** в качестве начальной дозы ежедневно следует принимать 1 капсулу Меридиа 10 мг. При снижении веса пока меньше чем на 2 кг за 4 недели, суточная доза может быть увеличена до 15 мг. Капсулы следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды). Препарат можно принимать как натощак, так и сочетая с приемом пищи. Длительность лечения Меридиа не должна превышать 2 года, поскольку в отношении более продолжительного периода приема препарата данные об эффективности и безопасности отсутствуют. **Противопоказания:** установленная повышенная чувствительность к сибутрамину или к другим компонентам препарата; наличие органических причин ожирения; нервная анорексия или нервная булимия; психические заболевания; синдром Жиль де ля Туретта; одновременный прием или период менее чем через 2 недели после отмены приема ингибиторов МАО, а также при применении других препаратов, действующих на центральную нервную систему; при психических расстройствах (например, антидепрессанты, нейролептики), при нарушении сна (триптофан), при применении других препаратов для снижения массы тела; установленные ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), наличие inadequately контролируемой артериальной гипертензии (АД-145/90 мм.рт.ст.), тиреотоксикоз; тяжелые нарушения функции печени или почек; доброкачественная гиперплазия простаты, фибромиома, глаукома; установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость; беременность и период кормления грудью. Не следует применять данный препарат пациентам в возрасте до 18 лет и старше 65 лет в связи с отсутствием достаточного клинического опыта. С осторожностью следует назначать препарат при следующих состояниях: зрительная недостаточность кровообращения, заболевания коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), холелитиаз, артериальная гипертензия (контролируемая и в анамнезе), неврологические нарушения, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), нарушение функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторные и вербальные тики в анамнезе. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** одновременное применение ингибиторов СYP3A4 - фермента (кетоназол, зитримидин, тропандомицин, циклоспорин) и сибутрамина приводит к повышению в плазме концентрации метаболитов сибутрамина. Рифампицин, макролиды, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорить метаболизм сибутрамина. Меридиа не следует применять с препаратами, повышающими уровень серотонина в плазме. Так называемый серотониновый синдром может развиваться в редких случаях при одновременном применении препаратов для лечения депрессии (блокаторы обратного захвата серотонина), определенных препаратов для лечения мигрени (суматрипан, дигидроэрготамин), сильнодействующих анальгетиков (пентазон, петицин, фентанил) или противораковых препаратов (доксиортофтан). **Токсическое действие:** чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Слабость во рту и бессонница, иногда головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, изменение вкуса, тахикардия, сердцебиение, повышение АД, вазодилатация, потеря аппетита и запор, иногда тошнота и обострение геморроя, потливость. В единичных случаях: дисменорея, отеки, гриппоподобный синдром, зуд кожи, боль в спине, боль в животе, пароксизмальное повышение аппетита, жажда, ринит, депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, тревожность, раздражительность, нервозность, острый интерстициальный нефрит, кровотечения, пурпура Шенлейн-Геноха, судороги, тромбоцитопения, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, острый психоз. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство компании Эбботт.

Информация для медицинских сотрудников (не для пациентов).

1. B Hansen DL, Tourbo S, et al. The effect of Sibutramine on Energy Expenditure and Appetite During Chronic Treatment without Dietary Restriction. Int. J. Obes. 1999;23:1016-1029.

2. WPT James for the STORM Study Group, Lancet 2000; 356: 2119-25

3. Сметыч В.Л., Чернуха Г.Е. "Применение сибутрамина (Меридиа) у больных с ожирением и нарушением функции яичников". Проблемы репродукции, 2002, №1

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11А.
тел.: (495) 258-42-70, www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life

Таблица 2. SCOUT: различия между критериями включения в исследование и утвержденными в инструкции характеристиками

Критерий	SCOUT пациенты	* Утвержденные характеристики
Возраст (годы)	≥ 55	18 – 65
Показатели ИМТ (кг/м ²)	≥ 27 или ≥ 25 + ОТ ≥ 102 см (М) или ≥ 88 см (Ж)	≥ 30 или ≥ 27 + дополнительные факторы риска
ИБС в анамнезе (3)	Допускались	Противопоказание
Окклюзивные заболевания периферических артерий	Допускались	Противопоказание
Цереброваскулярные заболевания (ОНМК/ТИА)	Допускались	Противопоказание
Контролируемая гипертензия	≤ 160/100 мм рт. ст.	≤ 145/90 мм рт. ст.
ХСН	Допускались (только класс I и II, NYHA)	Противопоказание

* инструкции в странах ЕС

Исходные показатели:

Масса тела 95 кг
САД/ДАД 140/70 мм рт. ст.
ЧСС 71 уд./мин.

Изменения в конце 6-недельного периода лечения:

Масса тела - 2,2 кг (P < 0,001)
Объем талии - 2 см (P < 0,001)
САД/ДАД - 3 / -1 мм рт ст (P < 0,001)
ЧСС + 1,5 уд./мин. (P < 0,001)

Van Gaal et al. *Endocrinologia Metabolismo & Nutrição*. Sep 2006; 15(5): 270. Abst. CO 30.

Рисунок 2. 6-недельный, одинарный слепой начальный период*

* Все показатели показаны в виде средних.

тивности) в сочетании с сибутрамином или плацебо (12).

Уникальность исследования SCOUT обусловлена тем, что впервые исследование направлено на оценку возможных преимуществ коррекции массы тела в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (рисунок 1). Планировалось, что продолжительность исследования составит приблизительно 5 лет (как минимум 2,5 года) и завершится, когда будет зарегистрировано запланированное количество сердечно-сосудистых событий. К сердечно-сосудистым событиям в данном исследовании относятся: инфаркт миокарда, инсульт, остановка сердца с последующим восстановлением сердечной деятельности и сердечно-сосудистая смерть, т.е. события, которые являются основными факторами ранней смертности и нетрудоспособности у людей

с избыточной массой тела и большим ожирением на фоне сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследование были включены 9000 пациентов ($27 \leq \text{ИМТ} < 45 \text{ кг/м}^2$ или $25 \leq \text{ИМТ} < 27 \text{ кг/м}^2$, с окружностью талии 102 см и более у мужчин и 88 см и более – у женщин) в возрасте старше 55 лет с отягощенным анамнезом: более 90% из них страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, более 80% – артериальной гипертензией и столько же – сахарным диабетом типа 2. Таким образом, в исследование SCOUT включены пациенты с заболеваниями, ранее рассматривавшимися в качестве противопоказаний для назначения сибутрамина (артериальная гипертензия, ИБС, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность) (таблица 2). Пациенты были разделены на три группы: группа I – с сахарным диабетом типа 2 и факторами сердечно-сосудистого риска, группа II – с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и группа III – с сахарным диабетом типа 2, факторами сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Данные первоначального этапа исследования подтвердили не только высокую эффективность, но и безопасность сибутрамина даже у пациентов из группы высокого кардиоваскулярного риска (рисунок 2): через 6 недель лечения наряду со снижением массы тела в среднем на 2,2 кг и окружности талии на 2 см отмечено снижение САД (на 3 мм рт. ст.) и ДАД (на 1 мм рт. ст.) и незначительное повышение ЧСС на 1,5 уд./мин. Вопреки обычным опасениям врачей АД у пациентов с сопутствующей

сердечно-сосудистой патологией не только не увеличивалось на фоне терапии сибутрамином, но имело тенденцию к снижению (12).

Результаты заключительного этапа SCOUT в настоящее время обрабатываются и будут официально опубликованы предположительно осенью 2009 года. Принципиально важен тот факт, что это исследование доказательно продемонстрировало эффективность терапии ожирения и ассоциированных кардиометаболических нарушений даже у больных зрелого и пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

В целом, согласно данным клинических исследований, снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином в комбинации с немедикаментозными методами положительно сказывается на большинстве ассоциированных с ожирением нарушений, включая атерогенную дислипидемию, гиперинсулинемию и др. (1, 5, 13, 14) (таблица 3).

Следует особо подчеркнуть необходимость длительного поддержания достигнутых результатов после окончания фармакотерапии ожирения. Снижение скорости метаболизма с развитием синдрома низкого Т3 часто затрудняет дальнейшую эффективную потерю избыточной массы тела у большинства пациентов (17). В этой связи важен механизм действия сибутрамина, ускоряющий метаболические процессы в ходе снижения массы тела (10, 13), что способствует удержанию веса, достигнутого в процессе терапии. В ряде плацебо-контролируемых исследований продемонстрировано, что длительное применение большими ожирением сибутрамина по-

могает большей доле пациентов (по сравнению с плацебо) сохранить достигнутые результаты (1, 4, 8).

В представленных крупнейших многоцентровых, рандомизированных исследованиях использовался только оригинальный препарат сибутрамина – Меридиа® (1, 4, 5, 8, 12). На настоящий момент рандомизированных клинических исследований на большой выборке пациентов с использованием дженериков не имеется.

Препарат сибутрамин (Меридиа®) в комплексе с диетой и физическими упражнениями предназначен для длительного лечения ожирения. Старт терапии инициируют с начальной дозы 10 мг, принимаемой однократно утром, быстро всасывающейся из желудочно-кишечного тракта не менее чем на 77% (10). Активные метаболиты препарата подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, экскретирующихся преимущественно почками. В дальнейшем, если не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более в течение 4 недель от начала лечения, доза сибутрамина увеличивается до 15 мг. Предиктором дальнейшего эффективного снижения массы тела и поддержания достигнутых результатов является потеря массы тела более 2 кг за первый месяц или более 5% от исходной массы за 3 месяца фармакотерапии (1, 4). Наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты (сухость во рту, нарушение сна, головная боль, запоры) обычно выражены не-

значительно и проходят с течением времени. Среди других возможных нежелательных эффектов следует отметить учащение пульса на 4-8 уд./мин., незначительное повышение САД в среднем на 1-3 мм рт. ст., ДАД – на 1,8-2,4 мм рт. ст. (8, 10, 14). Увеличение частоты ЧСС опосредовано периферическим эффектом блокады переносчика нейротрансммиттера норадреналина (10). Однако в большинстве случаев возможное повышение АД, обусловленное активностью норадреналина, нивелируется успешным снижением массы тела на фоне терапии сибутрамином. Важно, что риск появления этих побочных явлений не увеличен у пациентов с контролируемой АГ.

Врачам следует знать о важности контроля АД и ЧСС при назначении и коррекции дозы сибутрамина: в первый месяц терапии их необходимо контролировать каждые 2 недели, в дальнейшем – один раз в 1-3 месяца. Лечение сибутрамином рекомендуется прекратить в случае, если ЧСС увеличилось на 10 и более уд./мин., а показатели САД и ДАД при двух последовательных визитах повысились на 10 мм рт. ст. В целом увеличение ЧСС, показателей АД являются причиной отмены препарата лишь у 5% пациентов (4, 5, 8).

Без комплексного подхода, сочетающего немедикаментозные методы и фармакотерапию, невозможно эффективное лечение ожирения. Частой причиной неудовлетворительных результатов терапии заболевания является, как правило, не соблюдение пациентами лечеб-

Таблица 3. Динамика клинических и метаболических показателей на фоне терапии сибутрамином

Параметр (ед. измерения)	Продолжительность терапии 12-24 мес.
САД, мм рт. ст.	1,6-5,6
ДАД, мм рт. ст.	0,8-1,7
ЧСС, уд./мин.	0,75-5,9
Общий холестерин, мг/дл	1,9-1,8
ИРИ, мкЕД/мл	-6,2
ХС ЛПНП, мг/дл	0,6-2,6
ХС ЛПВП, мг/дл	1,3-5,5
Триглицериды, мг/дл	16,8-21,2

ных рекомендаций по коррекции питания и увеличению физических нагрузок. Применение сибутрамина (Меридиа®) помогает тучным пациентам не только сформировать правильное пищевое поведение, но и изменить образ жизни в целом. Особо следует отметить, что снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином сопровождается положительным влиянием на основные ассоциированные с ожирением метаболические нарушения, в том числе расстройства углеводного и липидного обменов.

Широкое применение на практике оригинального препарата сибутрамина (Меридиа®), высокая эффективность и хорошая переносимость которого продемонстрирована в крупнейших многоцентровых, рандомизированных исследованиях способствует не только снижению массы тела и удержанию достигнутого результата в течение длительного времени, но и снижению кардиометаболических рисков. 

Литература

- Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review // Arch Intern Med. 2004; 164 (9): 994-1003.
- Appolinario J.C., Bacaltchuk J., Sichieri R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder // Archives of General Psychiatry. 2003; 60 (11): 1109-16.
- Bjorntorp P. Obesity // Lancet. 1997; 350: 423-6.
- Cuellar G.E.M., Ruiz A.M., Monsalve M.C.R. et al. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population // Obes Res. 2000; 8: 71-82.
- Dujovne C.A., Zavoral J.H., Rowe E., Mendel C.M. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia // Am Heart J 2001; 142: 489-497.
- Faria A.N., Ribeiro Filho F.F., Lerario D.D. et al. // Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension // Arq Bras Cardiol 2002; 78: 172-180.
- Finer N. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Impact of anti-obesity agents on cardiovascular risk factors // Eur Heart J 2005; 7(suppl L): 32-8.
- Hansen D., Astrub A., Toubro S. et al. Prediction of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity: results from the European multicenter STORM trial // Int J Obes 2002; 25: 496-501.
- Ehrenberg H.M., Dierker L., Milluzzi C. et al. Prevalence of maternal obesity in an urban center // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 187: 1189-1193.
- Luque C.A., Rey J.A. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. // Eur J Pharmacol 2002; 440: 119-128.
- Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women // N Engl J Med 1995; 333: 677-685
- Philip W., James T. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients // Eur. Heart J 2008; 7 (suppl 2): 44-8.
- Smith I.G., Goulder M.A. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. // J Fam Pract 2001; 50: 505-12.
- Sramek J.J., Leibowitz M.T., Weinstein S.P. et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial // J Hum Hypertens 2002; 16: 13-19.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet 1998; 352: 837-853.
- Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. // Obes Res 1998; 6: 97-106.
- Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity // NEJM 2002; 346: 591-602.

И.Ю. ДЕМИДОВА,
Т.В. ГОРОХОВА,
РГМУ, Москва

Эффективность применения пиоглитазона в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний на земном шаре. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 году количество больных СД 2 типа увеличится до 333 млн человек (1). Исследование UK Prospective Diabetes Study показало, что ведущей причиной преждевременной смерти больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего – инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения (2).

Ключевым механизмом патогенеза СД 2 типа считается инсулинорезистентность (ИР), которая приводит не только к гипергликемии, но и провоцирует такие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия и дислипидемия. В связи с этим создание и применение в терапии больных лекарственных средств, непосредственно воздействующих на ИР, является перспективным направлением в лечении данного тяжелого заболевания.

С 1996 года в лечении больных СД 2 типа используется новый класс препаратов, объединенных по механизму их действия в группу тиазолидиндионов (ТЗД) или сенситайзеров инсулина (циглитазон, росиглитазон, дарглитазон, троглитазон, пиоглитазон, энглитазон), основное действие которых направлено на повышение чувствительности периферических тканей к инсулину. Несмотря на многочисленные публикации 80-90-х годов прошлого столетия, посвященные доклини-

ческому изучению безопасности и эффективности перечисленных соединений, в клиническую практику в дальнейшем были внедрены лишь три препарата из этой группы – троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон. К сожалению, в последующем троглитазон был запрещен к использованию в связи с проявившейся при длительном применении гепатотоксичностью.

В настоящее время из группы ТЗД используются два препарата: пиоглитазон и росиглитазон.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

Основной терапевтический эффект ТЗД при СД 2 типа заключается в снижении инсулинорезистентности за счет увеличения чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

Инсулинорезистентность (ИР) является задолго до клинической манифестации СД 2 типа. Сниженная чувствительность жировых клеток к антилиполитическому эффекту инсулина ведет к хроническому повышению содержания свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови. СЖК, в свою очередь, усиливают резистентность к инсулину на уровне печени и мышечной ткани, что приводит к усилению глюконеогенеза и уменьшению захвата глюкозы этими тканями. В подобных условиях жировые клетки продуцируют избыточное количество цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α), интерлейкин (IL-6 и резистин), которые усугубляют имеющуюся инсулинорезистентность и стимулируют атерогенез.

Продукция жировыми клетками другого цитокина – адипонектина, повышающего чувствительность тканей к инсулину, снижается.

Тиазолидиндионы являются высокоафинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом – PPAR γ (peroxisome proliferators-activated receptor), относящихся к семейству транскрипционных факторов, которые контролируют экспрессию генов, регулирующих углеводный и липидный обмен в жировой и мышечной ткани. Известно несколько изоформ PPAR: PPAR α , PPAR γ (подтипы 1, 2) и PPAR β /PPAR δ . PPAR α , PPAR γ и PPAR δ , которые играют важную роль в регуляции адипогенеза и ИР. Ген PPAR γ у ряда млекопитающих, включая человека, локализован в 3-й хромосоме (локус 3p25). Рецептор PPAR γ преимущественно экспрессируется в жировых клетках и моноцитах, меньше – в скелетных мышцах, печени и почках. Наиболее значимой ролью PPAR γ является дифференцировка клеток жировой ткани. Агонисты PPAR γ (ТЗД) обеспечивают формирование адипоцитов малых размеров, более чувствительных к инсулину, которые активно поглощают СЖК и регулируют преимущественное отложение жира в подкожной, а не в висцеральной жировой клетчатке (3). Кроме того, активация PPAR γ приводит к усилению экспрессии и транслокации на клеточную мембрану транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4), которые обеспечивают перенос глюкозы в клетки печени и мышц и, таким образом, снижают уровень гликемии.

Под воздействием агонистов PPAR γ уменьшается выработка ФНО- α и увеличивается экспрессия адипонектина, что также повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (4).

Таким образом, тиазолидиндионы, прежде всего, улучшают чувствительность тканей к инсулину, что проявляется снижением глюконеогенеза в печени, торможением липолиза в жировой ткани, снижением концентрации СЖК в крови и улучшением утилизации глюкозы в мышцах (рисунок 1).

Тиазолидиндионы не оказывают прямого стимулирующего действия на секрецию инсулина. Однако снижение гликемии и СЖК в крови на фоне приема ТЗД уменьшает глюкозо- и липотоксическое действие на β -клетки и периферические ткани и, с течением времени, приводит к улучшению секреции инсулина β -клетками (5). Исследованиями Miyazaki Y. (2002) и Wallace T.M. (2004) было доказано непосредственное положительное влияние ТЗД на функциональную активность β -клеток в виде уменьшения апоптоза и усиления их пролиферации (6, 7). В исследовании Diani A.R. (2004) было показано, что назначение пиоглитазона лабораторным животным с СД 2 типа способствовало сохранению структуры островков Лангерганса (8).

Снижение инсулинорезистентности под влиянием пиоглитазона было убедительно подтверждено в клиническом исследовании с помощью оценки модели гомеостаза НОМА (9). В работе Kawamori R. (1998) было показано улучшение периферического поглощения глюкозы тканями на фоне двенадцати недель приема пиоглитазона в дозе 30 мг/сут. по сравнению с плацебо (1,0 мг/кг \times мин. vs. 0,4 мг/кг \times мин, $p = 0,003$) (10). Исследование, проведенное Bennett S.M. et al. (2004), показало, что при применении в течение 12 недель ТЗД (росиглитазона) у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе индекс чувствительности к инсулину увеличивался на 24,3%, в то время как на фоне применения плацебо, наоборот, снижался на 18,3% (11). В плацебо-контролируемом исследова-



довании TRIPOD изучалось влияние троглитазона на риск развития СД 2 типа у латиноамериканских женщин с гестационным СД в анамнезе (12). Результаты работы подтвердили факт снижения в будущем относительного риска развития СД 2 типа у данной категории пациенток на 55%. Необходимо отметить, что частота развития СД 2 типа в год на фоне троглитазона составила 5,4% по сравнению с 12,1% на фоне плацебо. В открытом исследовании RIPOD, которое явилось продолжением исследования TRIPOD, назначение пиоглитазона также ассоциировалось со снижением риска развития СД 2 типа (частота вновь выявленных случаев СД 2 типа составила 4,6% в год) (13).

САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПИОГЛИТАЗОНА

Многочисленные исследования клинического применения пиоглитазона доказали его эффективность в терапии больных СД 2 типа.

Результаты многоцентровых плацебо-контролируемых исследова-

ний показали, что пиоглитазон эффективно снижает уровень гликемии как в монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, в частности с широко применяемыми в лечении больных СД 2 типа метформином и производными сульфонилмочевины (14, 15, 16, 17).

С февраля 2008 г. другой ТЗД – розиглитазон, не рекомендован к применению в комбинации с инсулином в связи с возможным риском развития застойной сердечной недостаточности. В связи с этим современная позиция ведущих диабетологов США и Европы, отраженная в «A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes» на текущий год, является несколько неожиданной, т.к. допускает совместное использование инсулина и пиоглитазона. Очевидно, что подобное утверждение базируется на данных серьезных клинических исследований. Так, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое

Тиазолидиндионы

Активация PPAR γ

- Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина
- Торможение липолиза и глюконеогенеза
- Увеличение экспрессии генов ГЛЮТ-4 и глюкокиназы
- Снижение уровня ЛПНП и ТГ
- Повышение уровня ЛПВП
- Снижение уровня ФНО- α и СРБ
- Снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1
- Регуляция дифференцировки адипоцитов

Рисунок 2. Основные эффекты тиазолидиндионов

исследование, проведенное Mattoo V. в 2005 г. с участием 289 пациентов с СД 2 типа, показало, что добавление пиоглитазона к инсулинотерапии ведет к достоверному снижению уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) и гликемии натощак (18). Однакостораживает тот факт, что на фоне комбинированной терапии у больных достоверно чаще отмечались эпизоды гипогликемии. Кроме того, прибавка массы тела на фоне монотерапии инсулином оказалась ниже, чем при комбинации с пиоглитазоном (0,2 кг vs. 4,05 кг). В то же время комбинация пиоглитазона с инсулином сопровождалась положительной динамикой в липидном спектре крови и уровнях маркеров сердечно-сосудистого риска (ПАИ-1, СРБ). Короткая продолжительность данного исследования (6 месяцев) не позволила провести анализ сердечно-сосудистых исходов. Учитывая определенный риск развития застойной сердечной недостаточности при комбинации розиглитазона с инсулином, мы в своей практике не рискуем комбинировать последний с пиоглитазоном до получения достоверной информации о полной безопасности подобного лечения.

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Помимо сахароснижающего действия, ТЗД также могут оказывать положительное влияние на целый ряд факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Особое значение имеет воздействие препаратов на липидный спектр крови. В ряде исследований, проведенных в последние годы, было показано, что пиоглитазон оказывает благоприятное воздействие на уровень липидов. Так, исследования, проведенные Goldberg R.B. (2005) и Dogrell S.A. (2008), показали, что пиоглитазон снижает уровень триглицеридов (19, 20). Кроме того, пиоглитазон способствует повышению уровня антиатерогенной фракции холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти данные согласуются с результатами исследования Proactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором в течение 3 лет принимали участие 5238 пациентов, страдающих СД 2 типа и имеющих макрососудистые осложнения в анамнезе. Комбинация пиоглитазона с диетой и пероральными сахароснижаю-

щими препаратами в течение 3 лет наблюдения привела к повышению на 9% уровня ЛПВП и снижению на 13% триглицеридов по сравнению с исходным. Общая смертность, риск развития нефатального инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения на фоне применения пиоглитазона достоверно снизились. Общая вероятность возникновения перечисленных событий у лиц, получавших пиоглитазон, уменьшилась на 16%. Результаты исследования CHICAGO (2006) и работы, проведенной Langenfeld M.R. et al. (2005) (21), показали, что на фоне приема пиоглитазона уменьшается толщина сосудистой стенки и, таким образом, замедляется развитие атеросклероза. Экспериментальное исследование, проведенное Nesto R. (2004), указывает на улучшение процессов ремоделирования левого желудочка и восстановления после ишемии и реперфузии при применении ТЗД (22). К сожалению, влияние этих положительных морфологических изменений на отдаленные сердечно-сосудистые исходы не были изучены, что, несомненно, снижает их клиническую значимость.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПИОГЛИТАЗОНА

Во всех клинических исследованиях прием пиоглитазона, как и других ТЗД, сопровождался увеличением массы тела на 0,5-3,7 кг, особенно в первые 6 месяцев лечения. В дальнейшем вес больных стабилизировался.

Безусловно, прибавка в весе является очень нежелательным побочным эффектом любого лекарственного средства при лечении больных СД 2 типа, т.к. абсолютно подавляющее большинство пациентов имеют ожирение или избыточную массу тела. Однако важно подчеркнуть, что прием пиоглитазона сопровождается, в основном, увеличением объема подкожной жировой клетчатки, тогда как количество висцерального жира на фоне приема ТЗД снижается. Иными словами, несмотря на увеличение веса при приеме пиоглитазона,





БАЕТА® возвращает бета-клетки к работе по саморегуляции гликемического контроля

БАЕТА® начинает работать с 1^{го} дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля^{1,2,3}

Эффективное снижение и стабилизация* HbA_{1c}

-1.1%

-4.7 кг

Прогрессирующее снижение веса

* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA_{1c}, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.⁴

Все пациенты (n=283) получали препарат БАЕТА® в течение 104 недель интенсифицированной терапии, включавшей 70 недель использования препарата БАЕТА® в дозировке 10 мкг в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины.⁴ Приведены средние значения показателей.

Двухразовое подкожное введение препарата БАЕТА® перед утренним и вечерним приемами пищи с помощью шприц-ручки БАЕТА® обеспечивает физиологичное восстановление саморегуляции уровня глюкозы крови у пациентов с СД типа 2 без необходимости дополнительного гликемического контроля.⁵

БАЕТА® используется в качестве дополнительной терапии, направленной на улучшение гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, которые принимают метформин и/или производные сульфонилмочевины, но не достигают целевых показателей глюкозы крови.

Подробная информация о безопасном использовании препарата БАЕТА® представлена в инструкции по медицинскому применению.

Литература: 1. DeFronzo R, Ratner R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(5): 1092–100. 2. Buse J, Henry R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(11): 2628–35. 3. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28(5):1083–91. 4. Buse J et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. Clinical Therapeutics. Volume 29, Number 1, 2007. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата БАЕТА® (BYETTA) Регистрационный номер №ЛС-002221 от 10.11.2006.

END-AD-257-170507

БАЕТА® является зарегистрированной торговой маркой Амелин Фармасьютикалс Инк.



Эли Лилли Восток С.А.
123317 Москва, Краснопресненская наб., 18
тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05



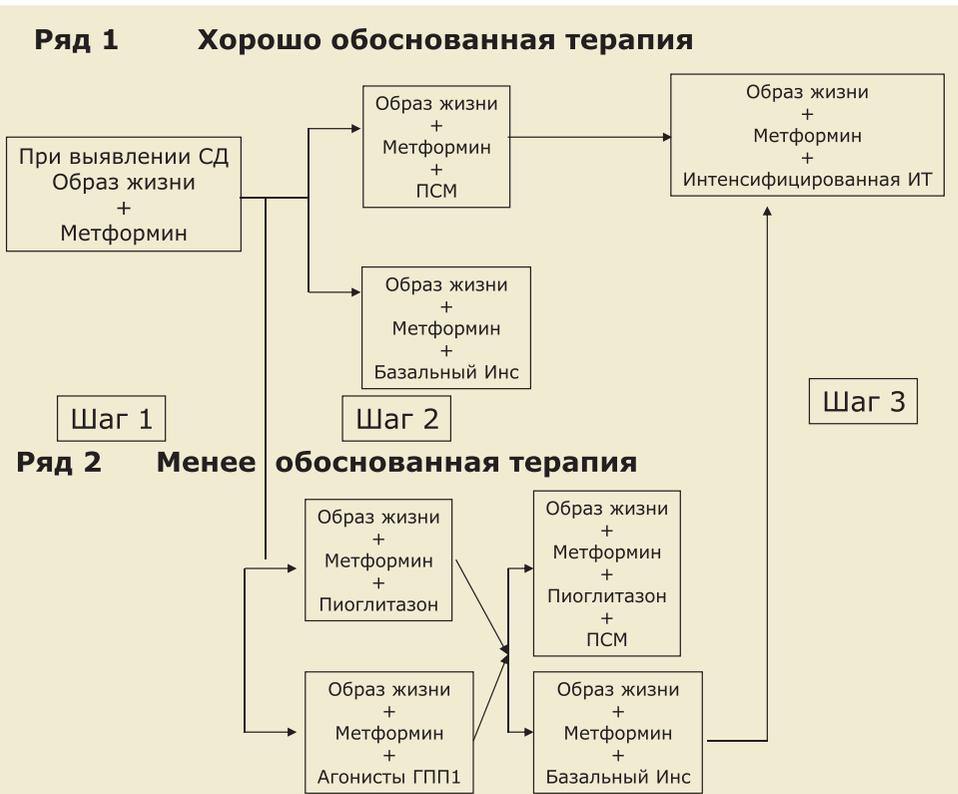


Рисунок 3. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, 2008

риск развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний не повышается (23). Важно отметить, что степень увеличения массы тела прямо коррелирует с сопутствующей сахароснижающей терапией, т.е. прибавка в весе выше у больных, получающих комбинацию ТЗД с инсулином или препаратами сульфонилмочевины, и ниже – с метформинном.

На фоне лечения пиоглитазоном у 3-15% пациентов наблюдается задержка жидкости, причины которой до конца не изучены. Так, существует точка зрения, что в результате снижения экскреции натрия и увеличения задержки жидкости происходит увеличение объема циркулирующей крови. Кроме того, ТЗД могут способствовать вазодилатации артерий с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости (22). Именно с этим побочным эффектом ТЗД и ассоциируется застойная сердечная недостаточность. Так, в широкомасштабном исследовании PROactive частота

вновь выявленных случаев застойной сердечной недостаточности на фоне терапии пиоглитазоном оказалась достоверно выше, чем при использовании плацебо (11% vs 8%, $p < 0,0001$). В то же время ретроспективный анализ историй болезни 23440 больных СД 2 типа, получавших монотерапию любым сахароснижающим препаратом в среднем в течение 10,2 месяцев, не подтвердил статистически достоверного увеличения частоты госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности на фоне приема пиоглитазона (24).

Терапия пиоглитазоном сопровождается незначительным дозозависимым снижением уровней гемоглобина и гематокрита. Данный побочный эффект ТЗД, скорее всего, объясняется гемодилуцией вследствие задержки жидкости. Токсического воздействия на костный мозг при приеме пиоглитазона не наблюдается.

Данные относительно воздействия ТЗД на минеральную плот-

ность кости (МПК) немногочисленны и противоречивы. В многоцентровом клиническом исследовании ADOPT, включавшем 4360 пациентов, было обнаружено повышение риска развития переломов у женщин, получавших ТЗД (росиглитазон). Повышение риска переломов наблюдали лишь при длительном приеме росиглитазона, не менее чем в течение одного года. На текущий момент времени достоверных данных относительно отрицательного воздействия ТЗД на МПК в литературе нет (25).

Важно подчеркнуть, что ни в одном из многочисленных исследований и почти десятилетнем опыте клинического использования пиоглитазона токсического действия этого препарата на печень выявлено не было. Данный факт позволяет заключить, что токсическое действие троглитазона на печень специфично только для этого тиазолидиндиона и не является классовым свойством всей группы.

ДОЗИРОВКА И НАЗНАЧЕНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА

Пиоглитазон применяется для снижения инсулинорезистентности у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа один раз в сутки в стартовой дозе 15-30 мг/сут. независимо от приема пищи. Согласно современному Консенсусу назначения сахароснижающей терапии больным СД 2 типа, препаратом первого ряда при выявлении заболевания является метформин в сочетании с изменением образа жизни («Шаг 1»).

К метформину в качестве второго «шага» последовательно добавляются производные сульфонилмочевины, или базальный инсулин, как препараты ряда наиболее обоснованной терапии на 2009 год. Пиоглитазон рекомендуется как первый препарат «второго шага» во втором ряду менее обоснованной терапии при неэффективности монотерапии метформинном. При назначении комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины доза пиоглитазона обычно не превышает 30 мг/сут. во избежание большей прибавки в весе. При комбинированной терапии с мет-

форминном начальная доза пиогли- тазона составляет 15 мг/сут. и мо- жет быть увеличена при отсутствии побочных эффектов до 45 мг/сут. При монотерапии пиоглитазоном суточная доза может составлять 45 мг. Однако следует иметь в виду, что HbA1c > 7% через три месяца от начала сахароснижающей терапии является поводом к назначению как минимум комбинированной са- хароснижающей терапии.

Эффективность пиоглитазона, как и других ТЗД, оценивается по уровню HbA1c. Адекватность дозы и эффективность других сахаросни- жающих препаратов, действующих на подавление глюконеогенеза или на стимуляцию секреции ин- сулина собственными β -клетками, можно четко определить по поло- жительной динамике со стороны базальной или постпрандиальной

гликемии. ТЗД, постепенно снижая инсулинорезистентность, не ока- зывают столь быстрого гипогли- кемизирующего эффекта, который легко оценить при домашнем само- контроле. В связи с этим большим, получающим пиоглитазон, особен- но необходим контроль HbA1c не реже одного раза в три месяца. При отсутствии достижения целевых значений гликированного (HbA1c < 7%) через 3 месяца терапии суточ- ная доза препарата может быть уве- личена на 15 мг/сут. или назначена комбинированная терапия.

Прием пиоглитазона абсолютно противопоказан во время бере- менности, лактации, при наличии у пациента недостаточности кро- вообращения (класс по NYHA I-IV) и/или нарушения функции печени. Уровень печеночных ферментов необходимо исследовать как до

назначения препарата, так и в про- цессе терапии.

Поскольку пиоглитазон метабо- лизируется в печени и выводится из организма преимущественно с желчью и калом, он не так опасен для лиц с патологией почек, как метформин. Однако, учитывая за- держку жидкости на фоне приема ТЗД, мы не рекомендуем назначать пиоглитазон лицам с хронической почечной недостаточностью. Зло- употребление алкоголем при ле- чении пиоглитазоном может спо- собствовать развитию эпизодов гипогликемии.

Данные о безопасности и эффек- тивности применения пиоглитазо- на у детей и подростков в возрас- те до 18 лет отсутствуют, поэтому назначение пиоглитазона данной категории пациентов не рекомен- дуется. 

Литература

- King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995; 2025. Prevalence, numerical estimates and projections // *Diabetes Care*. 1998; Vol. 2: 1414-41.
- UKPDS Group. Glycaemic control with diet, sulfonylureas, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA*. 1999; Vol. 281: 2005-2012.
- Kramer D., Shapiro R., Adler A., Bush E., Rondinone CM. Insulin-sensitizing effect of rosiglitazone (BRL-49653) by regulation of glucose transporters in muscle and fat of Zucker rats // *Metabolism*. 2001; №50: 1294-1300.
- Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y. PPAR- γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes*. 2001; №50: 2094-2099.
- Shimabukuro M., Zhou Y.T., Lee Y., Unger R.H. Troglitazone lowers islet fat and restores cell function of Zucker diabetic fatty rats // *J Biol Chem*. 1998; №273: 3547-50.
- Miyazaki Y., Matsuda M., DeFronzo R.A. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002; №25 (3): 517-23.
- Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. An increase in insulin sensitivity and basal β -cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in placebo-controlled randomized study // *Diabet Med*. 2004; №21: 568-76.
- Diani A.R., Sawada G., Wyse B. et al. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; №286 (1): E116-122.
- Rosenblatt S., Miskin B., Glazer N.B. et al. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *Coron Artery Dis*. 2001; №12: 413-23.
- Kawamori R., Matsuhisa M., Kinoshita J. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin dependent diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. 1998; №41: 35-43.
- Bennett S.M., Agrawal A., Elasha H. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance // *Diabet Med*. 2004; №21: 415-22.
- Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women // *Diabetes*. 2002; №51: 2796-2803.
- Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic β -Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 517-22.
- Aronoff S., Rosenblatt S., Braithwaite S. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group // *Diabetes Care*. 2000; №23: 1605-11.
- Schneider R., Lessem J., Lekich R. et al. Pioglitazone is effective in treatment of patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. 1999; №48, suppl. 1: 109.
- Einhorn D., Rendell M., Rosezweig J. et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group // *Clin Ther*. 2000; №22 (12): 1395-409.
- Kipnes M.S., Krosnick A., Rendell M.S. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study // *Am J Med*. 2001; №111 (1): 10-7.
- Matoo V., Eckland D., Widel M. et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study // *Clin Ther*. 2005; №27 (5): 554-67.
- Doggrell S.A. Clinical trials with thiazolidinediones in subjects with Type 2 diabetes – is pioglitazone any different from rosiglitazone? // *Expert Opin Pharmacother*. 2008; №9 (3): 405-20.
- Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A. for the GLAI study investigators A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care*. 2005; №28: 7.
- Langenfeld M.R., Forst T., Hohberg C. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from a controlled randomized study // *Circulation*. 2005; №110: 1311-8.
- Nesto R., Bell D., Bonow R. et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2004; Vol. 27, № 1: 256-263.
- Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetes patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; № 87 (6): 2784-91.
- Kartner A.J., Ahmed A.T., Liu J. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure // *Diabet Med*. 2005; №22 (8): 986-93.
- Schwartz A., Sellmeyer D. Thiazolidinedione Therapy Gets Complicated. Is bone loss the price of improved insulin resistance? // *Diabetes Care*. 2007; №30: 1670-1671.
- Bailey C.J., Feher M.D. Therapies for diabetes including oral agents and insulins. Birmingham: Sherborne Gibbs Limited, 2004.

А.В. НАУМОВ,
МГМСУ

Возможности современных метаболических препаратов

Особенности отечественного опыта и системы здравоохранения определяют весьма надежную перспективу применения группы метаболических лекарственных препаратов в клинической практике.

При этом следует отметить масштабность палитры показаний к применению этой группы лекарств: острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, нейропатии (в т.ч. диабетическая автономная нейропатия и диабетическая дистальная полинейропатия), хронический болевой синдром, метаболическая энцефалопатия, пред- и постинтервенционное ведение тромболитических процедур и т.д.

С позиций медицины, основанной на доказательствах, сегодня ни один препарат, претендующий на фармакологическую метаболическую, в частности, нейропротективную активность, за исключением цитиколина, не продемонстрировал своих преимуществ в широкомасштабных плацебо-контролируемых исследованиях. Однако это не может явиться пово-

дом к отказу от назначения подобных средств в связи, как минимум, с многолетним отечественным опытом применения этих лекарственных препаратов (например, Актовегина) и большого числа российских и зарубежных открытых сравнительных проспективных исследований, демонстрирующих большую выживаемость, лучший уровень восстановления неврологического дефицита, снижение инвалидизации в группах пациентов, которым назначались метаболические средства. Другим аргументом является наличие коморбидных состояний российского пациента, где назначение метаболической терапии играет важную роль в компенсации сопутствующей патологии.

При этом в большой группе метаболических препаратов, в частности, нейрометаболических средств, существуют принципиальные различия в фармакологическом действии. Для понимания различий фармакологического действия необходимо представлять биохимические нарушения метаболизма клеток, в частности, нейронов, приводящие к их гибели.

В целом для адекватного физиологического функционирования любой клетки, в том числе нейронов, принципиальным является адекватный энергетический статус, т.е. синтез 38 молекул АТФ.

Это возможно при наличии следующих условий.

1. Адекватное поступление глюкозы в клетку.
2. Адекватная утилизация кислорода клеткой.
3. Низкий уровень активности свободных радикалов, образующихся в процессе окисления глюкозы. В норме высокая активность супероксиддисмутазы инактивирует свободные радикалы.
4. Адекватное соотношение фосфолипидов мембраны для активности мембраны клетки и митохондрий.

При ишемии клетки различных органов и тканей, в частности, нейронов в надежде на восстановление нормального кровотока начинают приспосабливаться к условиям ишемии, в первую очередь, перестраиваясь на анаэробное окисление глюкозы. Однако резервные возможности, исчерпав себя, приводят к апоптозу клетки.

Перестройка метаболизма клетки для анаэробного окисления глюкозы в общих чертах заключается в следующем:

- системный синтез антиинсулиновых антител, блокирующих рецепторы к инсулину на мембране (физиологический смысл – уменьшить потребление глюкозы в условиях ишемии);

Активная фракция Актовегина оказывает инсулиноподобное действие. Об отличном от инсулина действии препарата свидетельствует то, что антитела к инсулину не блокируют этот эффект и не нарушают транспорт глюкозы, который под влиянием Актовегина усиливается в 5, а не в 10 раз, как под воздействием инсулина.

- снижение числа и активности переносчиков глюкозы на мембране;
- снижение активности пируватдегидрогеназы и замедление цикла Кребса (физиологический смысл – снизить потребление кислорода в условиях ишемии);
- снижается активность супероксиддисмутазы, соответственно, увеличивается число свободных радикалов, повреждающих мембрану (физиологический смысл – «убить» больше клеток для снижения потребности в кислороде и глюкозе);
- снижение синтеза фосфолипидов клеточной мембраны и нарушение ее транспортных и физиологических функций;
- избыточное накопление возбуждающих аминокислот.

В соответствии с описанными патологическими изменениями формируется список требований к препаратам, претендующим на метаболическую, в частности, нейропротективную активность. В идеале лекарственный препарат должен обладать фармакологической активностью в отношении всех патологических изменений в метаболизме клетки при ишемии. Однако ни один из препаратов не отвечает полному списку требований.

В целом фармакологическая активность наиболее часто используемых метаболических препаратов представлена в таблице 1.

Особо стоит остановиться на инсулиноподобном действии препаратов этой группы. Подчеркнем, что нарушение транспорта и утилизации глюкозы является ведущим патогенетическим механизмом апоптоза клетки. Подобным фармакологическим эффектом обладает лишь препарат Актовегин.

Активная фракция препарата оказывает инсулиноподобное действие. Об отличном от инсулина действии Актовегина свидетельствует то, что антитела к инсулину не блокируют этот эффект и не нарушают транспорт глюкозы, который под влиянием Актовегина усиливается в 5, а не в 10 раз, как под воздействием инсулина (1, 2). Показано, что инсулиноподобное действие оказывают выделенные из Актовегина инозитолфосфат-олигосахариды (ИФО), активирующие переносчики глюкозы в плазматической мембране. К настоящему времени обнаружены 5 носителей глюкозы (GLUT 1-5).

Инсулиноподобное действие Актовегина было подтверждено и в клинических исследованиях. Так, в рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное Heidrich и соавт. (1979), было включено 20 пациентов с сахарным диабетом и 20 лиц с нормальным метаболизмом углеводов (3). Исследовалось влияние на гликемию и сывороточный инсулин 14-дневного курса терапии Актовегином (0,5 мл/кг/день в/в), в качестве плацебо использовали эквивалентное количество физиологического раствора. У больных сахарным диабетом Актовегин значительно улучшал толерантность



Мощный современный антигипоксикант для профилактики и лечения неврологических и сосудистых осложнений сахарного диабета

- Обладает комплексным противоишемическим и нейропротективным действием
- Безопасен для пациентов всех возрастных групп
- Не имеет серьезных побочных эффектов
- Используется в комбинированной терапии «диабетической стопы», диабетической энцефалопатии и полинейропатии

Для лечения диабетической энцефалопатии и полинейропатии: по 400-800 мг (10-20 мл) в/в капельно 10-14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день не менее 4-6 недель.

Для лечения «диабетической стопы»: по 800-2000 мг в/в капельно 10-14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день не менее 4-6 недель.

Таблица 1. Фармакологическая активность наиболее часто используемых препаратов с метаболическим действием на клетку

	Актовегин	Мексидол	Милдронат
Число и активность переносчиков глюкозы на мембране	+ ИФО- (инозитолфосфолигосахариды, входящие в состав препарата стимулируют активность переносчиков глюкозы вне зависимости от антиинсулиновых антител)	-	-
Активность пируватдегидрогеназы	+	-	-
Активность супероксиддисмутазы	+	+	+
Синтез фосфолипидов клеточной мембраны	- (компенсаторное на снижение активности свободных радикалов)	В фармакопейном описании препаратов указано повышение соотношения липид-белок в мембране. Однако не указано, является ли этот эффект компенсаторным в ответ на снижение активности свободных радикалов или самостоятельным эффектом	
Избыточное накопление возбуждающих аминокислот	-	-	-

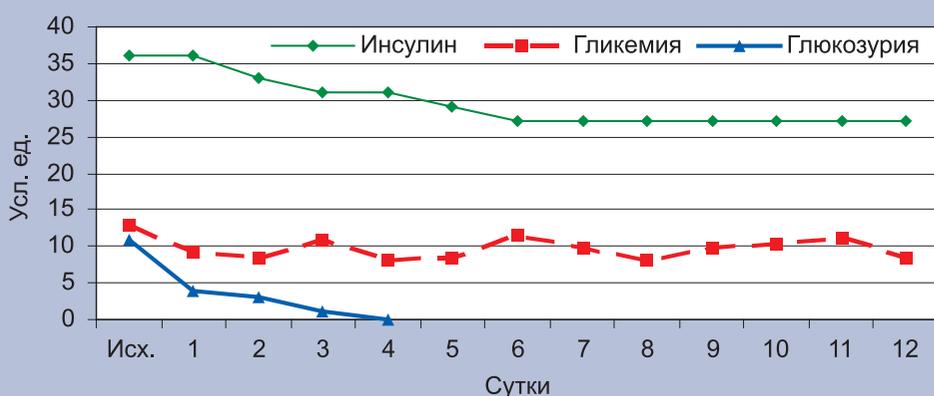


Рисунок 1. Динамика среднесуточного уровня глюкозы в крови и моче, а также вводимой суточной дозы инсулина у больных, получавших Актовегин в/в по 1000 мг в течение 10 суток (4)

к глюкозе, не влияя на концентрацию сывороточного инсулина, при нормальном метаболизме углеводов содержание сахара крови и инсулина сыворотки под воздействием Актовегина не измени-

лось.

По данным В.Н. Оболенского и соавторов (2002) (4), у 21 пациента с диабетической стопой, которым проводилось внутривенное введение 1000 мг Актовегина, было

отмечено снижение среднесуточного уровня гликемии с первых суток применения препарата, повлекшее за собой уменьшение суточной потребности в инсулине, а также купирование глюкозурии на третьи сутки (рисунок 1).

Одним из самых универсальных механизмов жизнедеятельности клетки и процессов, реализующихся в межклеточном пространстве, является образование свободных радикалов – неотъемлемых спутников окислительных реакций, обладающих мощной химической и биологической активностью.

Свободнорадикальное окисление следует рассматривать как необходимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе простагландинов и нуклеиновых кислот, иммунных реакциях и т. д. В частности, свободные радикалы образуются в процессе перекисного окисления жирных кислот с изменением при этом физических свойств биологических мембран. Свободнорадикальное окисление является универсальным патофизиологическим феноменом при многих патологических состояниях, а также обязательной и существенной составляющей механизмов возрастных изменений организма и повреждающего действия хронического стресса.

Типичным явлением для всех перечисленных процессов является тканевой дефицит кислорода.

Инсулиноподобное действие оказывают выделенные из Актовегина инозитолфосфат-олигосахариды (ИФО), активирующие переносчики глюкозы в плазматической мембране. К настоящему времени обнаружены 5 носителей глюкозы (GLUT 1-5). Исследования доказали, что у больных сахарным диабетом Актовегин значительно улучшал толерантность к глюкозе, не влияя на концентрацию сывороточного инсулина, при нормальном метаболизме углеводов содержание сахара крови и инсулина сыворотки под воздействием Актовегина не изменилось.

При этом в условиях нарушений энергообразующих реакций и неполного восстановления кислорода происходит образование высокореактивных и потому токсичных свободных радикалов или продуктов, которые их генерируют. Патологическое воздействие свободных радикалов связано с их влиянием на структурно-функциональные характеристики биологических мембран, что приводит к нарушениям их естественной транспортно-защитной функции, повышению микровязкости, изменению проницаемости для различных ионов, а следовательно, изменениям в жизнедеятельности клетки и в дальнейшем – ее деструкции и гибели.

Особо опасны свободные радикалы для митохондрий, в частности, митохондриальной ДНК (мтДНК). Поскольку митохондрии используют 85-99% всего кислорода, потребляемого клетками (5), самые большие количества супероксидрадикала образуются именно в них. В результате отмечается окислительное повреждение молекулы мтДНК и, соответственно, повышение вероятности развития мутаций (6).

Исключительно важны упомянутые процессы для головного мозга, принимая во внимание последствия повреждения ДНК в постмитотических клетках, какими являются нейроны (7).

Повышенная продукция свободных радикалов – одна из существенных причин длительного спазма церебральных сосудов, прогрессирования постишемического отека и дегенерации нейронов вследствие нарушения целостности мембран.

В последнее время оксидативный стресс рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза

Таблица 2. Увеличение активности антиоксидантных систем при действии ряда препаратов с метаболическим действием на клетку

	Активность фермента		
	Актовегин	Церебролизин	Билобил
Супероксиддисмутаза	72,8 ± 7,1	2,9 ± 3,0	21,8 ± 5,4
Глутатионпероксидаза	-	-	-
Каталаза	-	-	-

неза поражения головного мозга при сосудистых, метаболических и дегенеративных заболеваниях.

Именно антиоксидантная фармакотерапия является одним из оптимальных направлений развития стратегии нейропротекции, поскольку позволяет обеспечить защиту нейронов от действия универсальных повреждающих факторов, лежащих в основе большинства клинических форм патологии ЦНС.

По механизму действия все препараты с антиоксидантными и антигипоксантными свойствами делятся на **первичные**, препятствующие образованию новых свободных радикалов (это преимущественно средства ферментной природы), и **вторичные**, способные захватывать уже образовавшиеся радикалы, то есть работающие по принципу «ловушки» (scavengers). В настоящее время, несмотря на свою перспективность, прямые антиоксиданты редко используются в клинической практике вследствие быстрой инактивации ферментов, большого молекулярного веса и неспособности проникать через гематоэнцефалический барьер, высокого риска развития побочных эффектов.

В связи с этим наиболее широкое применение в практической медицине нашли антиоксиданты с непрямым механизмом действия. Единой классификации непрямых антиоксидантов в настоящее время не существует. В настоящее время в клинической практике применя-

ются витамин Е (Токоферол) и его синтетические аналоги (азотокоферол и др.), ароматические фенолы и полифенолы (Ионол, Пробукол, Дибунол), пептидные препараты (Карнозин), органические кислоты и их производные (аскорбиновая, тиопропионовая, ретиноевая, липоевая и др. кислоты), коэнзим Q (Убихинон), β-каротин, производные 3-оксипиридина (Эмоксипин, Мексидол), производные мочевины (Мебикар), фитопрепараты (препараты гинкго) и т. д.

Детальная характеристика фармакологического действия метаболических препаратов, в частности, нейропротекторов в отношении свободнорадикального окисления является особо важной. В литературе представлена активность в отношении супероксиддисмутазы лишь небольшого числа препаратов.

Как видно из таблицы, Актовегин обладает самым мощным стимулирующим эффектом в отношении активности супероксиддисмутазы.

Резюмируя приведенные данные, необходимо отметить, что наиболее адекватным действием в отношении комплекса метаболических нарушений в клетках разных органов и тканей, в том числе нейронов, обладает Актовегин, который непосредственно влияет на энергетическое обеспечение клеток в условиях гипоксии, оказывая, помимо этого, антиоксидантное действие. ☞

Литература

- Häring H.U., Biermann E., Kemmler W. Coupling of insulin binding and insulin action on glucose transport in fat cells // Am J Physiol. 1981; May; 240(5): 556-565.
- Obermaier-Kusser B., Mühlbacher C., Muckack J., Rattenhuber E., Fehlmann M. and Häring H.U. Regulation of glucose carrier activity by AIC3 and phospholipase C in fat-cells // Biochem. J. 1988; 256-515.
- Heidrich H., Quednau J., Schirp T. Reaction of blood sugar and serum insulin to intravenous longterm treatment with Actovegin. Clinical double-blind study // Med Klin. 1979; Feb. 16; 74 (7): 242-5.
- Оболенский В.Н., Кальсин Г.А., Лаберко Л.А. Использование инфузий актовегина в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы. М., 2002; 23.
- Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters // J. Biol. Chem. 1997; 272: 18515-18517.
- Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M. Age-associated alterations of the mitochondrial genome // Free Radicals Biol. Med. 1997; 22: 1259-1269.
- Barja G. Free radicals and aging // Trends Neurosci. 2004; 27: 595-600.

Применение инсулина гларгин (Лантус®) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами

М.Б. АНЦИФЕРОВ,
Е.В. БИРЮКОВА,

Эндокринологический
диспансер Департамента
здравоохранения, Москва;
МГМСУ

Стремительное увеличение распространенности сахарного диабета (СД) — одна из глобальных проблем мирового здравоохранения. В России количество зарегистрированных больных уже приближается к 3 млн человек, что составляет 2% от всего населения, и, как и во всем мире, доминирует СД типа 2.

Медико-социальное и экономическое значение СД типа 2 не ограничивается лишь числом случаев заболевания, большую опасность представляют поздние сосудистые осложнения диабета, ведущие к ранней инвалидности и высокой смертности пациентов, уменьшению продолжительности жизни и ухудшению соматического здоровья. Поэтому приоритетной задачей медицины в настоящее время является разработка и внедрение в клиническую практику новых эффективных подходов к ведению пациентов с СД типа 2 (5, 6, 11, 15).

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали достоверные преимущества

жесткого и непрерывного контроля гликемии, близкого к норме, как надежного метода профилактики хронических осложнений у больных с СД типа 2 (13). Терапевтической целью, согласно обновленному руководству ADA/EASD (2008), является достижение и поддержание уровня HbA1c насколько можно ближе к физиологическому (< 7,0%): на любом этапе лечения СД типа 2 показатель HbA1c > 7,0% следует рассматривать как сигнал к активному действию — изменению фармакотерапии (при условии отсутствия гипогликемических состояний), или интенсификации. Принципиально новым подходом к ведению пациентов с СД типа 2 является раннее начало и своевременная интенсификация инсулинотерапии. Раннее добавление базального инсулина к пероральной сахароснижающей терапии может улучшить контроль гликемии, что позволяет снизить риск развития осложнений. Однако в реальной клинической практике назначение инсулина часто откладывается до тех пор, пока уровень HbA1c не приблизится к 9%, и у многих пациентов с СД типа 2 к

тому моменту, когда они начинают инсулинотерапию, уже развились осложнения.

Инсулин гларгин (Лантус®) — аналог человеческого инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток. Беспиковый предсказуемый профиль его действия позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с НПХ-инсулином. Кроме того, 24-часовая длительность действия инсулина гларгин позволяет вводить его 1 раз в сутки, что является несомненным преимуществом по сравнению с НПХ-инсулином. Важно, что инсулин гларгин обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток независимо от времени введения (утром или перед сном) и места введения (подкожная клетчатка плеч, бедер или живота).

Инсулин гларгин впервые появился на мировом рынке в 2000 году, в РФ зарегистрирован в марте 2003 года. Эффективность и безопасность его применения у пациентов с СД типа 2 была неоднократно подтверждена в контролируемых клинических исследованиях (ККИ) (3, 4, 7, 9, 10, 12, 15). Однако результаты ККИ вследствие жесткости их протоколов могут быть экстраполированы на повседневную клиническую практику с целым рядом ограничений. Несомненно, большую практическую ценность

В настоящее время инсулин гларгин (Лантус®) — единственный аналог человеческого инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток. Беспиковый предсказуемый профиль его действия позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с НПХ-инсулином.

в получении информации о применении препаратов имеют наблюдательные программы, изучающие крупные когорты пациентов, которые получают терапию этими препаратами в реальном измерении (2). Это и послужило причиной проведения нами наблюдательной программы по применению инсулина гларгин у больных СД типа 2 в условиях реальной клинической практики.

Основной целью наблюдательной программы была оценка количества пациентов, у которых возможно достижение целевого уровня гликемии натощак < 5,5 ммоль/л при добавлении к терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) инсулина гларгин с последующей активной титрацией его дозы в повседневной клинической практике. Также планировалось оценить такие показатели эффективности и безопасности применения инсулина гларгин, как изменение уровня HbA1c, среднюю дозу инсулина гларгин, необходимую для достижения целевого уровня гликемии натощак и HbA1c, частоту эпизодов гипогликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн программы: открытая, проспективная, нерандомизированная, многоцентровая наблюдательная программа, изучавшая применение инсулина гларгин в качестве базального инсулина у пациентов с СД типа 2, проводилась в стационарах и поликлиниках различных городов Российской Федерации при участии 100 эндокринологов. Длительность наблюдения составила 6 месяцев, в течение которых было проведено 3 визита: визит 1 – исходный (включение в программу), визит 2 – через 3 месяца и визит 3 (заключительный) – через 6 месяцев после начала терапии инсулином гларгин.

Характеристика пациентов. В программе участвовали 879 пациентов с СД типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии на предшествующей терапии ПССП, которые для достижения компенсации углеводного обмена, по мне-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, вошедших в программу

Показатель	Все пациенты (n = 879)
Мужчины, n	260
Женщины, n	619
Возраст, лет	58,4 ± 9,7
Длительность СД, лет	9,4 ± 5,3
Сахароснижающая терапия:	
одним ПССП, n (%)	508 (57,8%)
двумя ПССП, n (%)	297 (33,8%)
три или более ПССП, n (%)	52 (5,9%)
нет данных	22 (2,5%)
HbA1c, %	10,1 ± 1,9
Гликемия натощак, ммоль/л	11,2 ± 2,5

Таблица 2. Алгоритм 1 титрования дозы инсулина

Начальная доза 10 МЕ/сут.	
Средние значения глюкозы крови натощак (ГКН) при самостоятельном измерении в течение двух предыдущих дней и в день визита	Еженедельное увеличение дозы инсулина (МЕ/сут.)
> 10 ммоль/л	8
7,8-10,0 ммоль/л	6
6,7-7,8 ммоль/л	4
5,6-6,7 ммоль/л	2

нию лечащего врача, нуждались в добавлении базального инсулина. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Титрация инсулина гларгин осуществлялась по одному из двух алгоритмов (1). Выбор конкретного алгоритма осуществлялся лечащим врачом в зависимости от знаний, предполагаемой комплаентности пациента и возможности самостоятельно корректировать дозу инсулина. **Алгоритм 1** представлен в таблице 2.

Алгоритм 2 титрования дозы инсулина: начальная доза инсулина гларгин составляла 10 МЕ. Увеличение дозы инсулина гларгин на 2 МЕ производилось каждые 3 дня, если среднее значение ГКН за эти дни превышало 5,5 ммоль/л.

В обоих алгоритмах дозу инсулина не увеличивали, если в течение предыдущей недели регистрировали снижение уровня ГКН менее 4,0 ммоль/л. При развитии тяжелой гипогликемии или снижении уровня ГКН менее 3,1 ммоль/л в течение предыдущей недели доза инсулина уменьшалась на 2-4 МЕ/сут.

Дозы ПССП после включения пациентов в программу не менялись

и оставались постоянными на протяжении всего периода наблюдения.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для описания количественных переменных были использованы следующие статистические характеристики: количество пациентов, среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиана. Для описания качественных переменных были использованы частоты и проценты. Внутригрупповые изменения оценивались при помощи парного t-теста, критерия Вилкоксона, теста Мак-Немара и его подвидов. Зависимость качественных переменных оценивалась с использованием тестов χ^2 -квadrat, точный критерий Фишера или методы Кохран-Мантель-Хенцеля. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое значение, m – стандартное отклонение). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности. При анализе динамики HbA1c можно

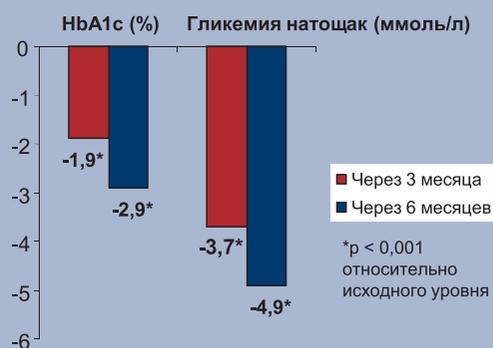


Рисунок 1. Динамика уровня HbA1c и гликемии натощак у пациентов с СД типа 2 в течение наблюдения

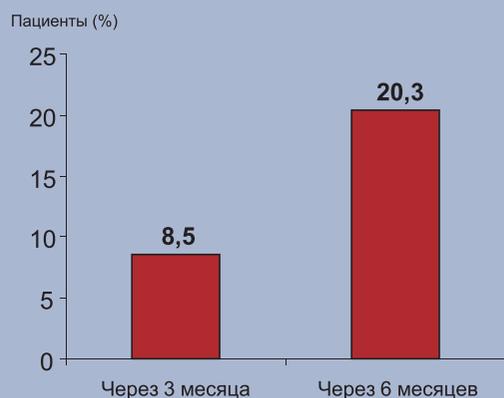


Рисунок 2. Пациенты с СД типа 2, достигшие целевого уровня ГКН < 5,5 ммоль/л через 3 и 6 месяцев терапии

отметить, что уже через 3 месяца после добавления к терапии ПССП инсулина гларгин его уровень достоверно снизился с $10,1 \pm 1,9\%$ до $8,2 \pm 1,4\%$ ($p < 0,001$), а через 6 месяцев терапии – до $7,2 \pm 1,1\%$ ($p <$

$0,001$), т.е. на $2,9\%$ (рисунок 1).

Исходный уровень ГКН составлял $11,2 \pm 2,5$ ммоль/л, через 3 месяца после начала терапии инсулином гларгин отмечено статистически значимое снижение его до $7,5 \pm 1,6$ ммоль/л ($p < 0,001$), а через 6 месяцев – до $6,3 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,001$), т.е. на $4,9$ ммоль/л (рисунок 2).

С клинической точки зрения большую значимость имеет не столько снижение концентрации ГКН само по себе, сколько достижение ее целевого значения $< 5,5$ ммоль/л. Через 3 месяца после добавления к терапии ПССП инсулина гларгин целевой уровень ГКН был достигнут у 75 из 879 (8,5%) пациентов, а через 6 месяцев терапии – уже у 178 из 879 (20,3%) пациентов (рисунок 2). Вместе с тем лишь 57 из 75 пациентов, которые через 3 месяца от начала терапии достигли целевого уровня ГКН, сохранили этот результат в течение следующих трех месяцев лечения.

Средняя доза инсулина гларгин исходно составляла $11,6 \pm 3,9$ МЕ (медиана 10,0 МЕ), через 3 месяца с момента включения в программу статистически значимо выросла до $20,8 \pm 7,4$ МЕ (медиана 18,0 МЕ), а через 6 месяцев – до $24,3 \pm 8,9$ МЕ (медиана 23,0 МЕ) ($p < 0,001$). У 178 пациентов, достигших целевого уровня ГКН $< 5,5$ ммоль/л, средняя доза инсулина гларгин через 6 месяцев терапии составила $21,8 \pm 7,9$ МЕ (медиана дозы 20 МЕ).

Нами была выявлена статистически значимая зависимость между дозами инсулина гларгин и коли-

чеством пациентов, достигших целевого уровня ГКН к концу наблюдения (таблица 3). Наибольшее количество пациентов – 79 из 879 (9,0%) – достигло целевого уровня ГКН на фоне терапии инсулином гларгин в дозе 10–20 МЕ, вместе с тем 21,5% пациентов, получавших инсулин гларгин в дозе из этого же диапазона, целевого уровня гликемии не достигли. Как уже неоднократно говорилось ранее, нет понятия «оптимальная доза инсулина», его должно быть «так мало, как это возможно, но столько, сколько необходимо», а это зависит от исходного состояния компенсации углеводного обмена, массы тела пациента, степени физической активности и ряда других факторов. Главный критерий адекватности дозы инсулина – целевой уровень гликемии.

Анализ безопасности. Наиболее важным с клинических позиций представляется тот факт, что за период всего наблюдения не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии. Также в течение 6 месяцев не было отмечено увеличения количества ночных гипогликемических эпизодов.

Важно отметить, что количество дневных и ночных гипогликемических состояний в когорте из 879 пациентов с СД типа 2, получавших терапию инсулином гларгин в комбинации с ПССП и включенных в окончательный анализ, статистически значимо снизилось через 3 и 6 месяцев от момента включения в программу (начала терапии инсулином гларгин). Через 3 месяца статистически значимо снизилось как количество легких дневных гипогликемий с 601 до 420 (на 30,1%) ($p = 0,004$), так и легких ночных гипогликемических состояний – с 288 до 244 (на 15,3%) ($p = 0,646$). В конечной точке наблюдения количество легких дневных гипогликемических эпизодов достоверно снизилось с 601 до 304 (на 49,4%) ($p < 0,001$), а количество легких ночных гипогликемических эпизодов – с 288 до 230 (на 20,1%) ($p = 0,107$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В программе приняли участие 100 эндокринологов, работающих в

Таблица 3. Частота достижения целевого уровня гликемии натощак в зависимости от дозы инсулина гларгин через 6 месяцев терапии

Гликемия натощак (ммоль/л)	Доза инсулина гларгин (МЕ)	Пациенты (n)	Пациенты (%)
< 5,5	< 10	3	0,3
> 5,5	< 10	9	1,0
< 5,5	10-20	79	9,0
> 5,5	10-20	189	21,5
< 5,5	20-30	59	6,7
> 5,5	20-30	308	35,0
< 5,5	30-40	31	3,5
> 5,5	30-40	141	16,0
< 5,5	40-50	6	0,7
> 5,5	40-50	43	4,9
< 5,5	50-60	0	0
> 5,5	50-60	11	1,3

$p < 0,001$

учреждениях практического здравоохранения РФ, которые включили в наблюдение в общей сложности 879 пациентов, т.е. на одного врача приходилось в среднем 8-9 больных СД типа 2. Достаточный объем выборки дает возможность экстраполировать полученные результаты на общую популяцию пациентов с СД типа 2, у которых не удалось достичь компенсации углеводного обмена на терапии ПССП.

Согласно обновленному Консенсусу ADA/EASD (2008), при неэффективности *первого этапа* лечения СД типа 2 – модификации образа жизни и терапии метформином, что проявляется сохранением в течение 2-3 месяцев уровня $HbA_{1c} > 7\%$, рекомендован переход к следующему этапу – интенсификации сахароснижающей терапии. На *втором этапе* к метформину могут быть добавлены базальный инсулин или препарат сульфонилмочевины, охарактеризованные экспертами ADA/EASD как «хорошо подтвержденная базовая терапия». При этом выбор препарата определяется уровнем HbA_{1c} : для больных с HbA_{1c} более 8,5%, а также для пациентов с клиническими симптомами гипергликемии, предпочтительно назначение базального инсулина как наиболее эффективного сахароснижающего препарата (8). Это объясняется тем, что чем выше уровень HbA_{1c} , тем больший вклад в его значение вносит гепатическая продукция глюкозы (17). Инициация инсулинотерапии путем добавления к одному ПССП именно базального инсулина, несомненно, оправдана с точки зрения патофизиологии СД типа 2. Инсулин является самым мощным физиологическим ингибитором глюконеогенеза в печени, поэтому экзогенное введение базального инсулина в адекватной дозе способствует поддержанию нормогликемии натощак (концепция «FIX FASTING FIRST»), что, в свою очередь, улучшает уровень постпрандиальной и постабсорбтивной гликемии в течение дня. Принимая во внимание, что у включенных в программу пациентов средний уровень HbA_{1c} исходно составил

$10,1 \pm 1,9\%$, необходимость добавления к терапии ПССП базального инсулина была патогенетически оправданной.

В нашей наблюдательной программе была подтверждена продемонстрированная ранее в ККИ эффективность инсулина гларгин в улучшении состояния углеводного обмена у пациентов с СД типа 2, у которых не удалось достичь оптимального гликемического контроля на фоне лечения ПССП, в сочетании с хорошим профилем безопасности. Однако доля пациентов, достигших целевого уровня ГКН $< 5,5$ ммоль/л через 6 месяцев после добавления к терапии ПССП инсулина гларгин, в нашей программе была существенно ниже – 20,3%, чем в цитируемых исследованиях Treat-To-Target, LANMET, AT LANTUS и др. (1, 10, 15). Средняя доза инсулина гларгин при завершении нашего наблюдения также была существенно ниже ($24,3 \pm 8,9$ МЕ, медиана 23,0 МЕ), чем в уже упомянутых исследованиях: Treat-To-Target (средняя доза в конце исследования 47 МЕ), LANMET (средняя доза в конце исследования 68 МЕ) и AT LANTUS (средняя доза при титрации врачами – 41 МЕ, при титрации пациентами – 45 МЕ).

Таким образом, в очередной раз подтверждается факт, что недостаточно назначить инсулин – в нашем случае инсулин гларгин, обладающий улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, – необходимо своевременно и адекватно увеличивать его дозу до достижения целевых показателей ГКН.

Инсулин гларгин – беспиковый аналог инсулина 24-часового действия. Начальная доза инсулина гларгин при инициации инсулинотерапии у пациентов с СД типа 2 составляет 10 МЕ. Однако, несмотря на указанную рекомендованную стартовую дозу инсулина гларгин, удивительно, что у части пациентов в нашем наблюдении эта доза была меньше. Этот факт может быть обусловлен часто не обоснованными опасениями вра-

чей в отношении гипогликемии: очевидно, что пациенты находятся в состоянии декомпенсации углеводного обмена, но врачи не могут решиться назначить инсулин гларгин в дозе 10 МЕ вследствие подобных страхов. Начало лечения с дозы инсулина ниже 10 МЕ могло быть и личным выбором пациента, обусловленным, скорее всего, все тем же страхом гипогликемии, который не удалось преодолеть ни врачу, ни пациенту. Средняя доза инсулина гларгин в нашей программе также значительно отличается от таковой в ККИ. Инсулинотерапию необходимо не только своевременно начинать, но активно титровать дозу препарата до достижения целевых показателей гликемии. Анализ динамики дозы инсулина гларгин демонстрирует более активное ее увеличение в течение первых трех месяцев терапии и замедление скорости титрации препарата в течение трех последующих месяцев. Такая ситуация может свидетельствовать о снижении созданной врачами при включении в программу мотивации пациента к титрованию дозы инсулина гларгин. Долгосрочный контроль СД типа 2 предполагает особое внимание к мотивации пациента, который должен быть активно вовлечен в лечение, настроен на достижение поставленных целей.

Причинами этого могут быть и субъективные факторы: во-первых, снижение ГКН и HbA_{1c} могло несколько «успокоить» как врачей, так и пациентов – «уже не все так плохо, как было раньше»; во-вторых, одним из хорошо известных барьеров не только к инициации инсулинотерапии, но и к активному титрованию дозы инсулина является уже упомянутый страх развития гипогликемии. При этом нельзя забывать, что в отличие от НПХ-инсулина у инсулина гларгин нет пика действия – это значительно снижает риск развития гипогликемии, что было неоднократно доказано в многочисленных исследованиях. Меньшая частота гипогликемических состояний при терапии инсулином



гларгин вызывает особый интерес, поскольку именно опасения развития гипогликемии являются одним из основных препятствий к старту инсулинотерапии и оптимизации его дозы. Так, в исследовании AT LANTUS один из алгоритмов подбора дозы инсулина гларгин предполагал единовременное увеличение дозы препарата на 2-10 МЕ в неделю, при этом частота тяжелых гипогликемий была низкой и не отличалась от частоты гипогликемии при увеличении дозы препарата на 2 МЕ каждые 3 дня.

Еще одним очевидным преимуществом инсулина гларгин является простой, понятный и надежный алгоритм подбора дозы. Здесь также уместно привести результаты уже упомянутого исследования AT LANTUS, в котором титрация дозы инсулина на каждом визите осуществлялась под руководством врача или самостоятельно пациентом каждые 3 дня: большего снижения HbA1c и ГКН достигли пациенты, изменявшие дозу инсулина гларгина самостоятельно, по сравнению с теми, у которых титрация проводилась врачом.

Эти убедительные данные в сочетании с высоким уровнем приверженности лечению (97,4%) свидетельствуют о простоте и понятности применяемого алгоритма подбора дозы инсулина гларгин

для пациентов, что позволяет принимать активное участие в управлении своим лечением и дает возможность значительно уменьшить нагрузку на врачей, постоянно увеличивающуюся в связи с растущей распространенностью СД типа 2.

Следует заметить, что в нашей программе лимитировать активную титрацию инсулина гларгин могли и такие объективные факторы, как обеспеченность пациентов тест-полосками для самоконтроля. Следовательно, можно предположить, что в течение второго квартала программы регулярный самоконтроль и титрацию дозы инсулина проводили лишь хорошо обученные и мотивированные пациенты.

Различия между ККИ и «реальной жизнью» столь существенны, что невозможно не задуматься о методах, которые позволят хотя бы немного сократить разрыв между повседневной практикой и ККИ. Здесь уместно привести результаты исследования INITIATE: инициация инсулина гларгина больным СД типа 2 методом группового или индивидуального обучения приводит к одинаково хорошему контролю гликемии по истечении 24 недель (16). Однако групповой метод начала терапии гларгином занимает вдвое меньше времени, чем индивиду-

альная инициация, что существенно снижает нагрузку на врачей и затраты на ведение пациентов. Несомненно, более широкое внедрение и реализация эффективных образовательных программ для обучения основным принципам и навыкам, необходимым пациентам для инициации и своевременной интенсификации инсулинотерапии, позволит достичь целевых показателей гликемии как можно большему количеству наших пациентов с СД типа 2 и будет действенной мерой в профилактике развития и прогрессирования хронических осложнений заболевания.

Выводы

- Добавление инсулина гларгин к терапии ПССП привело к улучшению гликемического контроля у пациентов с СД типа 2.
- Для достижения целевого уровня гликемии натощак < 5,5 ммоль/л необходима своевременная коррекция дозы инсулина гларгина, что может быть осуществлено путем самостоятельной титрации дозы препарата пациентом, прошедшим необходимое обучение.
- В течение всего периода наблюдения не отмечено увеличения частоты ночных гипогликемических эпизодов и не зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии. 

Литература

- Davies M., Storms F., Shuttler S. et al. AT.LANTUS study group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine // *Diabetes Care* 2005; 28: 1282-88.
- Dixon S., Peters J.R. Evaluating the 'real' cost-effectiveness of health technology: reconciling the public interest with patients' interests // *Curr Med Res Opin* 2007; 23(Suppl. 1): 1-6.
- Eliaschewitz F.G., Calvo C., Valbuena H. et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride // *Arch Med Res* 2006; 37: 495-501.
- Fritsche A., Schweitzer M.A., Häring H.-U. 4001 study group. Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial // *Ann Intern Med* 2003; 138: 952-9.
- Gray R.P., Yudkin J.S. In *Textbook of Diabetes 2nd Edition*, 1997, Blackwell Sciences.
- IDF (International Diabetes Federation). *Diabetes Atlas 3rd Edition* (2006): Page 5.
- Massi Benedetti M.M., Humburg E., Dressler A., Ziemer M. A one-year, randomized, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes // *Horm Metab Res* 2003; 35: 189-96.
- Nathan D., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care* 2008; 31: 1-11.
- Pan C.-Y., Sinnassamy P., Chung K.-D., Kim K.-W. LEAD Study Investigators Group. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients // *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 111-8.
- Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study InvestigatorsThe treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-6.
- Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // *Diabetes Care* 2005; 28: 2130-5.
- Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M. Jr. et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin // *Diabetes Care* 2001; 24: 631-6.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
- Yki-Jarvinen, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/3002 Study Group. HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-6.
- Yki-Jarvinen H., Juurinen L., Alvarsson M. et al. INITIATE (INITiate Insulin by Aggressive Titration and Education). A randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups // *Diabetes Care* 2007; 30: 1364-9.
- Monnier L., Lapinski H., Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of Type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1C // *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.

Календарь мероприятий на II полугодие 2009 года

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

9 СЕНТЯБРЯ

Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике и лечению

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**,
главный специалист по акушерству и гинекологии ГМУ УД Президента РФ

23 СЕНТЯБРЯ

Гастроэнтерология

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

21 ОКТЯБРЯ

Офтальмология

Руководитель: профессор **С.Э. Аветисов**, главный специалист по офтальмологии ГМУ УД Президента РФ,
директор НИИ глазных болезней РАМН

11 НОЯБРЯ

Эндокринология

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

18 НОЯБРЯ

Перинатальная патология у детей, связанная с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом во время беременности и родов

Руководитель: профессор **А.С. Петрухин**, зав. кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ

25 НОЯБРЯ

Дерматология

Руководитель: профессор **О.Л. Иванов**, главный дерматовенеролог ГМУ УД Президента РФ

2 ДЕКАБРЯ

Нарушение системы гемостаза в практике акушера-гинеколога

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**,
главный специалист по акушерству и гинекологии ГМУ УД Президента РФ

9 ДЕКАБРЯ

Хирургия, анестезиология, реаниматология

Руководитель: профессор **Е.И. Брехов**, заместитель главного хирурга ГМУ УДП РФ,
заведующий кафедрой хирургии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

23 ДЕКАБРЯ

Кардиология (Школа ВНОК)

Руководители: профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ,
профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

Л.В. ШИРЯЕВА,
В.В. ШАХТАРИН,
М.П. БОРОВИКОВА,
Г.М. СИМАКОВА,
А.Ф. ЦЫБ

Медицинский
радиологический научный
центр РАМН;

Министерство
здравоохранения и
социального развития
Калужской области

Применение органических препаратов йода и селена в реабилитации детей с йоддефицитными заболеваниями

У людей, подвергшихся ионизированному облучению в детстве, риск возникновения дозозависимого рака щитовидной железы велик (1), поэтому в настоящее время интенсивно обсуждаются вопросы увеличения доброкачественной тиреоидной патологии. Случаи йодной недостаточности различной степени регистрируются практически у всех лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории (2). Из этого следует, что синергично действующие облучение и йодная недостаточность являются патогенетическими факторами развития тиреоидной патологии (2). Поэтому ликвидация недостаточности йода в организме, подвергшемся облучению – это реальный способ сократить случаи возникновения рака щитовидной железы после аварии на ЧАЭС.

Не только йодная недостаточность и облучение после аварии на ЧАЭС ведут к развитию тиреоидной патологии, этому способствует и дефицит йода в питании. Заболевания щитовидной железы – это визуальное проявление йоддефицита, встречающееся у 10-15% населения. Реальное суточное потребление йода на территории РФ составляет не более 40-80 мкг в день, в то время как потребность, по данным ВОЗ, равна у взрослых 150 мкг и 200 мкг йода – у беременных.

Доказано, что недостаток селена в организме также является одним из этиологических факторов возникновения рака щитовидной железы (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Суточная по-

требность в селене, по данным ВОЗ, составляет 150-200 мкг.

Связь дефицита селена с нарушением функции щитовидной железы не подлежит сомнению (3, 6, 7, 8, 11). Обнаружена значимая линейная корреляция между снижением соотношения T_3/T_4 и уровня селена, нарастающая с возрастом (12).

Наличие стойкого дефицита йода и селена у населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, явилось побудительным мотивом для разработки новых препаратов для комплексной профилактики микронутриентной недостаточности.

В 1999 г. специалистами МРНЦ РАМН и ООО НПП «Медбиофарм» разработана новая технология йодирования молочного белка казеина, позволяющая получать препарат с 7-8% содержанием йода. Соединение получило название йодказеин (13). В 1999 г. йодказеин зарегистрирован МЗ РФ как биологически активная добавка Йод-актив.

Йод-актив хорошо себя зарекомендовал для индивидуальной профилактики йодной недостаточности, а также для реабилитации детей, подростков и взрослых с диффузным эутиреоидным зобом, обусловленным йодной недостаточностью (13).

В 2001 г. в указанных научных центрах создано принципиально новое органическое соединение селена – селексен. Селексен, поступивший в организм, ведет себя как метаболически активно функционирующее депо селена. Препарат приблизительно в 100 раз менее токсичен, чем селенит натрия и селеноамино-

кислоты. В 2001 г. селексен зарегистрирован МЗ РФ как биологически активная добавка Селен-актив.

Существующие научные данные позволяют предположить, что комплексное использование йодказеина и селексена позволят патогенетически воздействовать на патологические процессы, обуславливающие заболевания щитовидной железы, и приводить к нормализации ее морфо-функционального состояния.

Целью настоящей работы является изучение сочетанного использования органических соединений йода и селена для уменьшения заболеваний щитовидной железы.

По данным ICCIDD, частота встречаемости зоба, функциональное состояние щитовидной железы прямо пропорциональны тяжести йодной недостаточности. Следовательно, устойчивая нормализация йодной и селеновой обеспеченности у лиц с эутиреоидным зобом должна сопровождаться уменьшением размеров гиперплазированной щитовидной железы и улучшением функционального состояния гипоплазированной тиреоидной системы.

Исследование проведено на базе детской городской больницы г. Калуги и ТМО г. Жиздры. Первоначально, на основании медицинской документации, были выделены группы детей и подростков с эутиреоидным зобом, которым было предложено принять участие в исследовании, и получено от них информированное согласие (согласие получено от родителей). Все дети и подростки, включенные в исследование, были обследованы по единому протоколу исходно

и через 2,5-5 месяцев от начала программы реабилитации. Обследование включало: ультразвуковое исследование щитовидной железы с волюмометрией, исследование тиреоидных гормонов и антител к щитовидной железе, осмотр эндокринолога, определение йода в моче с расчетом медианы йодурии.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнялось на аппаратах: SAL 38 В и SSA 240А фирмы «Тошиба» (Япония), оснащенных секторными механическими датчиками 7,5 МГц с водными насадками WBK-51 или WBK-52. Определение линейных размеров ЩЖ проводилось по методике, предложенной Brunn J. et al. (1981) (14) и модифицированной в отделении лучевых методов диагностики МРНЦ РАМН (15).

Для определения функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы исследовали: тиреотропный гормон – ТТГ, свободный тироксин – СТ₄. Использовали наборы «RIA-gnost» фирмы CIS bio international (Франция). Для оценки аутоиммунного поражения тиреоидной ткани исследовали: антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антитела к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулин (ТГ). Использовали наборы RIA-gnost фирмы CIS bio International (Франция).

Йодная обеспеченность оценивалась на основании расчета медианы содержания йода в моче в обследуемых группах. Исследование

йода в моче проводили с помощью модифицированного цериево-арсенатного метода с использованием проточного фотометра CE-1010 (Англия).

Всего в исследование включено 152 ребенка, из них 75 детей и подростков, проживающих в г. Жиздре, и 77 детей и подростков, проживающих в Калуге. После обследования (I этап) 90 детей получали органические препараты йода и селена. Эти дети составили основную группу. 62 человека после первичного обследования получали препараты неорганического йода (Йодомарин). Эти дети составили группу сравнения. Через 2,5 месяца (II этап) и через 5 месяцев (III этап) от начала приема препаратов были выполнены повторные инструментальные, лабораторные и клинические обследования детей.

По результатам ультразвукового, клинического обследования установлено, что основной тиреоидной патологией щитовидной железы у детей, включенных в основную группу, является эутиреоидный зоб. Встречаемость эутиреоидного зоба составила 88% у девочек и 100% – у мальчиков, 84% и 100% – у девочек-подростков и мальчиков-подростков соответственно. Кроме того, у девочек диагностированы в 4% – узловой зоб, в 4% – киста и в 4% – тиреоидит. У девочек-подростков выявлены по одному случаю тиреоидита и кист.

У детей группы сравнения основ-

ную тиреоидную патологию также составлял диффузный зоб, встречаемость которого составила 90,5% у мальчиков и девочек и 100% у мальчиков-подростков и 66,6% у девочек-подростков. Узловой зоб установлен у 9,5% мальчиков и девочек и у 13,3% девочек-подростков. В 20% случаев у девочек-подростков была диагностирована киста. Результаты ультразвукового обследования представлены в таблицах 1 и 3.

Результаты исследования йодной обеспеченности детей и подростков основной и группы сравнения свидетельствуют о наличии у них йодной недостаточности легкой степени. Медиана йодурии у детей и подростков, проживающих в Калуге, составила: в основной группе – 54 мкг/дл, в группе сравнения – 53 мкг/дл. Полученные данные еще раз свидетельствуют, что наблюдаемая тиреоидная патология, вероятнее всего, обусловлена йодным дефицитом. У обследованных детей и подростков из г. Жиздры исходно медиана йодурии составляла 23 мкг/л, что соответствовало йодной недостаточности средней степени тяжести, ближе к тяжелой.

В качестве определения контроля эффективности профилактики йодной недостаточности контролировали показатели йодурии. Установлено, что у детей и подростков г. Калуги основной группы показатели йодурии на II и III этапах исследования повышаются. Так, через

НОВЫЙ ПОДХОД к профилактике йоддефицитных заболеваний

Комплексное использование органических препаратов йода и селена позволят патогенетически воздействовать на патологические процессы, обуславливающие заболевания щитовидной железы, и приводить к нормализации ее морфо-функционального состояния.

Проведенные клинические исследования* показали высокую эффективность сочетанного применения органических препаратов йода и селена для реабилитации больных с эутиреоидным зобом.

При этом наблюдались:

- достоверное уменьшение размеров щитовидной железы;
- нормализация морфо-функционального состояния щитовидной железы;
- нормализация медианы йодурии.

* Исследования проведены на базе детской городской больницы г. Калуги и ТМО г. Жиздры.



115114, Москва, ул. Дербеневская, 11-А, тел.: (495) 258-9995



СЕЛЕН-АКТИВ разработан специалистами МРНЦ РАМН на основе нового высокоэффективного, низкотоксичного органического соединения селена - селексена (9-фенил-симметричный-октагидроселеноксантен).



ЙОД-АКТИВ разработан специалистами МРНЦ РАМН на основе йодированного молочного белка - йодказеина. Обеспечивает физиологическую саморегуляцию йодного обмена, исключая возможность передозировки.

Таблица 1. Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы у детей г. Калуги с патологией щитовидной железы, получавших с реабилитационной целью Йод-актив и Селен-актив

Группа	Заключение	Пол	Дети		Подростки	
			Этапы обследования		Этапы обследования	
			I	III	I	III
Дети, получающие Йод-актив и Селен-актив	Норма	ж		26		5
		м		14		7
	Зоб	ж	37	14	5	2
		м	18	4	10	4
	Узловой зоб	ж	1			
		м				
	Киста	ж	1		2	1
		м			1	
	Тиреоидит	ж	1		1	
		м				
Всего	ж	40	40	8	8	
	м	18	18	11	11	
Итого		77 человек				

Таблица 2. Число случаев повышенного содержания титра антител в крови у детей и подростков на этапах исследования (г. Калуга)

	Группа	I этап	II этап	III этап
АТ - ТГ мЕ/мл (> 50)	Основная	7 (13,2%)	10 (23,8%)	4 (8,9%)
	Сравнения	3 (16,7%)	3 (25,0%)	3 (27,3%)
АТ - ТПО мЕ/л (> 20)	Основная	8 (15%)	6 (14,3%)	4 (9,3%)
	Сравнения	5 (27,8%)	3 (25,0%)	2 (18,2%)

Таблица 3. Результаты ультразвукового обследования щитовидной железы у детей и подростков г. Калуги, получавших с реабилитационной целью Йодомарин

Группа	Заключение	Пол	Дети		Подростки	
			Этапы обследования		Этапы обследования	
			I	III	I	III
Дети, получающие неорганические препараты йода: Йодомарин	Норма	ж		7		3
		м		7		2
	Зоб	ж	19	12	10	6
		м	19	12	5	5
	Узловой зоб	ж	1		2	1
		м	1	1		
	Киста	ж			3	3
		м	1	1		
	Тиреоидит	ж	1	2		
		м				
Всего	ж	21	21	15	15	
	м	21	21	5	5	
Итого		62 человека				

5 месяцев от начала профилактики медиана йодурии у детей и подростков основной группы составила 103 мкг/дл, в группе сравнения – 104 мкг/дл, что свидетельствует о нормализации йодной обеспеченности (по данным ICCIDD, медиана йодурии > 100 мкг/дл соответствует нормальной йодной обеспеченности населения). Важно отметить,

что обе используемые схемы профилактики йодной недостаточности в равной степени ликвидируют йодную недостаточность.

У обследованных детей и подростков г. Жиздры через пять месяцев от начала программы профилактики медиана йодурии увеличилась до 62 мкг/л, т.е. стала соответствовать йодной недостаточности легкой степени тяжести. То есть полной компенсации йодной недостаточности у детей и подростков г. Жиздры достигнуть не удалось.

Это может быть следствием того, что исходный йодный дефицит у жителей г. Жиздры был более выражен, чем у обследованных детей и подростков из Калуги и находился на уровне средней степени тяжести, ближе к тяжелой – 23 мкг/л. Через пять месяцев от начала программы профилактики медиана йодурии увеличилась у обследуемых до 62 мкг/л, т.е. стала соответствовать йодной недостаточности легкой степени тяжести. Сопоставление степени изменения медианы йодурии детей и подростков г. Калуги и детей г. Жиздры, получавших профилактику на основе Йод-актива, показывает, что в абсолютном значении изменение медианы йодурии в рассматриваемых группах сопоставимо. Но дети и подростки г. Калуги исходно находились в условиях легкой степени йодной недостаточности, и ежедневная доза 100 мкг йода (2 таблетки Йод-актив) была им достаточна, тогда как для детей и подростков, живущих в условиях практически тяжелой степени йодной недостаточности, та же самая ежедневная доза йода в 100 мг йода в сутки мала для нормализации йодной обеспеченности.

Анализ тиреоидных гормонов у детей и подростков основной группы и группы сравнения из Калуги, выполненный на I этапе исследования, свидетельствует о сохранении у них нормальной функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы. Так, средний уровень ТТГ в крови у обследованных детей основной группы составил $1,91 \pm 0,12$ мЕд/л, в группе сравнения – $1,96 \pm 0,25$ мЕд/л. Содержание $СТ_4$ у детей

основной группы составило $15,14 \pm 0,30$ пмоль/л, в группе сравнения $15,51 \pm 0,31$ пмоль/л. Уровень ТГ в основной группе детей и подростков составил $29,46 \pm 3,79$ нг/мл, в группе сравнения $25,87 \pm 8,50$ нг/мл.

В то же время результаты исследования содержания в крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) свидетельствуют о наличии у части из обследованных аутоиммунного процесса в ткани щитовидной железы. Так, в основной группе детей и подростков содержание АТ-ТГ повышают верхнюю границу нормы у 7 человек (13,2%), а АТ-ТПО – у 8 человек (15%). В группе сравнения наблюдается аналогичная картина – повышенное содержание АТ-ТГ у 3 детей (16,7%), а к АТ-ТПО – у 5 человек (27,8%). Среднее значение содержания АТ-ТГ у обследованных детей основной группы составило $269,24 \pm 242,82$ мЕ/мл (Med = 12,70), а в группе сравнения $622,38 \pm 510,09$ мЕ/мл (Med = 13,85). Показатели титра АТ-ТПО в основной группе $-59,23 \pm 41,56$ мЕ/мл (Med = 1,30), в группе сравнения – $77,18 \pm 46,21$ мЕ/мл (Med = 1,04).

Результаты ультразвукового и клинического обследования детей и подростков г. Калуги, получающих профилактику органическими препаратами йода и селена, представлены в таблице 1. Установлено, что через 5 месяцев от начала профилактики у детей и подростков на фоне приема Йод-актив и Селен-актив отмечается положительная динамика со стороны тиреоидной системы. Наблюдается уменьшение размеров щитовидной железы, улучшение ее структуры. Через 5 месяцев после приема препарата нормализуются размеры щитовидной железы у девочек в 55%, у мальчиков – в 71%, у девочек-подростков – в 100% и у мальчиков-подростков – в 67% случаев соответственно. Кроме того, перестают определяться узловые образования и кисты железы, что свидетельствует о нормализации морфологической структуры щитовидной железы.

Показатели ТТГ и $СТ_4$ у детей данной группы существенным образом не изменились.

При этом отмечается снижение частоты случаев превышения нормальных значений содержания в крови АТ-ТГ и АТ-ТПО. Так, число детей и подростков с содержанием в крови АТ-ТГ и АТ-ТПО выше нормы уменьшилось к моменту завершения исследования почти в 1,5-2 раза.

Динамика морфо-функционального состояния щитовидной железы у детей и подростков, принимавших препараты неорганического йода, менее выражена (таблица 3).

К концу 5 месяца профилактики нормализация размеров щитовидной железы наблюдается в меньшей степени и у меньшего процента обследованных, чем у детей предыдущей группы, сохраняются структурные изменения ткани щитовидной железы. Практически не меняется процент обследованных лиц с повышенным содержанием в крови АТ-ТГ и АТ-ТПО.

Результаты проведенного наблюдения за детьми и подростками г. Жиздры, получающими программу профилактики йодного дефицита на основе использования Йод-актив и Селен-актив подтвердили эффективность последней (таблица 4). Установлено, что наблюдается выраженная динамика уменьшения размеров щитовидной железы, как у детей, так и у подростков. Так, на момент завершения профилактики объем щитовидной железы уменьшился до нормальных размеров у 61% девочек, 80% мальчиков и у 56% девочек-подростков и 78% мальчиков-подростков.

На момент завершения исследования у наблюдаемых детей и подростков уменьшилась встречаемость узлового зоба, кист, тиреоидитов.

Таблица 4. Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы у детей и подростков г. Жиздры с патологией щитовидной железы, получавших с реабилитационной целью Йод-актив и Селен-актив

Группа	Заключение	Пол	Дети			Подростки			
			Этапы обследования			Этапы обследования			
			I	II	III	I	II	III	
Дети, получающие Йод-актив и Селен-актив	Норма	ж		14	14		16	19	
		м		3	4		10	15	
	Зоб	ж	15	2	5	17	9	5	
		м	5	3	1	14	6	2	
	Узловой зоб	ж		2	1	2	2	2	
		м	2	1	1	2			
	Киста	ж	2	1		8	2	3	
		м				2	3	2	
	Тиреоидит	ж	3	1		2			
		м				1			
	Всего	ж	20	20	20	29	29	29	
		м	7	7	7	19	19	19	
	Итого			75 человек					

Показатели ТТГ и СТ₄ у детей данной группы существенным образом в процессе наблюдения не изменились. При этом можно отметить, что в данной группе обследованных лиц исходное содержание указанных антител существенным образом не отличалось от нормы, процент лиц с превышением их содержания в крови был минимальный и соответствовал среднему популяционному значению.

Результаты, полученные при исследовании, выполненном в г. Жиздры, очень интересны в следующем отношении: пятимесячное сочетанное применение Йод-актив и Селен-актив приводит к выраженной положительной динамике тиреоидной патологии. Традиционно эффект уменьшения размеров щитовидной железы у лиц, проживающих в эндемических районах, связывался с ликвидацией йодного дефицита. Однако у детей и подростков г. Жиздры

уменьшение объемов щитовидной железы наблюдается в условиях, когда применяемая доза йода не позволяет полностью ликвидировать йодную недостаточность, но переводит недостаток йода к легкой степени тяжести. И на фоне, казалось бы, йодной недостаточности, правда, легкой степени тяжести мы наблюдаем выраженную положительную динамику со стороны щитовидной железы. Полученные результаты позволяют обоснованно предположить, что наблюдаемая положительная динамика является проявлением нормализации селенового метаболизма у обследованных детей и подростков.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности сочетанного использования органических препаратов йода и селена для реабилитации больных с эутиреоидным зобом. 

Литература

1. Цыб А.Ф., Шахтарин В.В., Паршков Е.М. и др. Заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков России после Чернобыльской катастрофы: отдаленный катамнез, верификация диагноза, эпидемиологическая оценка // Проблемы эндокринологии, 1999; Т. 45, №2: 10-17.
2. Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Степаненко В.Ф., Марченко Л.Ф. Влияние йодной эндемии на развитие радиогенных раков щитовидной железы у детей и подростков // Вопросы онкологии, 2002, Т. 3.
3. Campos-Barros A. et al. Effects of selenium and iodine deficiency on thyroid hormone concentrations in the central nervous system of the rat. Eur J. Endocrinol, 1997, Mar.
4. Kralik A. et al. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. Horm Metab Res, 1996, May.
5. Kwocala J. (Status and selenium intake as related to the thyroid gland in the population of Znojmo) VnitrLek, 1996, Nov.
6. Makropoulos W. et al. Selenium deficiency and thyroid function in acute renal failure. Ren Fail, 1997, Jan.
7. Mitchell J.H. et al. Selenoenzyme expression in thyroid and liver of second generation selenium- and iodine-deficient rats // J Mol Endocrinol, 1996, Jun.
8. Thomson C.D. et al. An evaluation of urinary measures of iodine and selenium status. J Trace Elem Med Biol, 1996, Dec.
9. Голубкина Н.А., Парфенова Е.О., Решетник Л.А. Вопросы питания. 1998, 4: 24-26.
10. Тутьельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А., Кушлинский И.Е., Соколов Я.А. Селен в организме человека. М.: изд. РАМН, 2002. 224 с.
11. Гореликова Г.А., Маюрникова Л.А., Поздняковский В.М. Вопросы питания. 1997, 5: 18-21.
12. Olivieri O. et al. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. Clin Sci (Colch), 1995, Dec.
13. Цыб А.Ф., Розиев Р.А. и др. Функциональная пригодность Йодказеин для профилактики йодной недостаточности. Вестник РАМН, 2001, №6, 28-34.
14. Brunn J., Phck U., Ruf G. et al. Volumetric der Schilddruesenlappen mittels Realtime-Sonographie. Dtsch. med. Wschr. 1981. S. 1338.
15. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Матвеев Е.Г. и др. Ультразвуковой метод определения объема и массы щитовидной железы при диспансеризации населения. В кн.: «Ультразвуковая диагностика. Методические рекомендации», 1990. С. 195.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

10-11 марта 2009 г. в Москве состоялась V научно-практическая конференция «Фармакотерапия в эндокринологии». Огромный интерес участников вызвала работа секционного заседания «Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 типа», и это не случайно. На секции врачи получили очень ценную информацию об одном из самых обсуждаемых документов последнего времени – «Консенсусе ADA и EASD».



КОНСЕНСУС АМЕРИКАНСКОЙ И ЕВРОПЕЙСКОЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Мы живем в эпоху доказательной медицины, наша профессия из разряда индивидуального искусства перешла в разряд стабильной, доказуемой науки, значит, во всех своих действиях мы должны руководствоваться именно доказательной медициной. И поэтому

разные страны мира выпускают свои национальные руководства с алгоритмами лечения того или иного заболевания, в частности, сахарного диабета 2 типа. Документ, о котором пойдет речь, не является обязательным руководством к действию. Это так называемый консенсус, в котором выражено консолидированное мнение семи крупных специалистов по фармакотерапии в эндокринологии, часть из которых представляет Американскую диабетическую ассоциацию, а другая часть – Европейскую ассоциацию по изучению сахарного диабета. Полное название документа – «Медикаментозная коррекция гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: консенсус по алгоритму начала и продолжения терапии». Первое, с чего они начинают, – это определение целей лечения. Главная цель лечения – поддержание уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%. Вторая принципиальная позиция этих авторов заключается в том, что достигать этих значений нужно быстро, за считанные месяцы, и титровать препараты тоже достаточно быстро, если цели лечения не достигаются. Переход от одного шага к другому рекомендуется, согласно данному консенсусу, при гликированном гемоглобине более 7%. И

если в течение двух-трех месяцев желаемый уровень не удастся достичь, предлагается переходить к следующему «шагу» – титрованию дозы препарата.

Далее авторы Консенсуса утверждают, что цели обязательно должны быть индивидуализированы. Для абсолютного большинства больных диабетом 2 типа целевой уровень HbA1c – менее 7%. Но, к примеру, для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет цели могут быть не столь жесткими. Некоторые пациенты вовремя не распознают гипогликемию, в этом случае мы тоже не будем преследовать столь жестких целей.

Итак, в Консенсусе предлагается следующая схема выбора сахароснижающей терапии. Первый ряд терапии – это хорошо подтвержденная терапия с сильной доказательной базой. Недостаточно после диагностики диабета посоветовать больному только лишь изменить образ жизни. К этому необходимо добавить препарат из группы бигуанидов – метформин. Это «шаг 1» после диагностики сахарного диабета 2 типа. Если цель (HbA1c – менее 7%) не достигается, мы должны добавить второй препарат – либо препарат сульфонилмочевины, либо базальный инсулин. Это будет «шаг 2» в алгоритме лечения. Цель



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

И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

не достигнута? Значит, делается «шаг 3» – к правильному образу жизни и метформину добавляется (если ранее уже была назначена инсулинотерапия) более интенсивная, иначе говоря, базис-болюсная инсулинотерапия.

Существует и второй ряд алгоритма, с менее хорошо доказанной терапией. Здесь предлагается после изменения образа жизни и назначения метформина, в случае не-

немаловажно – особенно для нашей страны.

А теперь вслед за авторами Консенсуса рассмотрим сахароснижающий эффект различных режимов лечения. Изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела и увеличение физической активности, приводит, как правило, к снижению HbA1c на 1-2%. Это вполне приличный результат, учитывая, что он достигается абсолютно бес-

мы знаем по многим данным, что он может даже снижать массу тела), не обладает гипогликемизирующим действием. Но у метформина есть гастроинтестинальные побочные эффекты, он противопоказан при почечной недостаточности.

Остается дискуссионным вопрос, что называть почечной недостаточностью. В предыдущих алгоритмах Американской диабетической ассоциации метформин не рекомен-

ДИАБЕТИЧЕСКИХ АССОЦИАЦИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

эффективности, добавить глитазон или агонист глюкагоноподобного пептида-1. Это будет первый этап второго ряда терапии. А если и он не приводит к цели, рекомендуется назначить тройную терапию: образ жизни и метформин плюс пиоглитазон, плюс препарат сульфонилмочевины. В качестве альтернативы предлагается отмена препаратов второго ряда и инициация инсулинотерапии.

Какие принципы заложены в этом алгоритме выбора антигипергликемического препарата? Первое, и самое главное, – эффективность сахароснижающего действия. Препарат должен быть мощным, снижающим уровень гликированного гемоглобина. Далее, важно учитывать дополнительные эффекты, которые имеет тот или иной препарат. Это важно для того, чтобы улучшить прогноз в плане развития долгосрочных осложнений, которые ожидают пациентов с сахарным диабетом. В-третьих, необходимо учитывать профиль безопасности препарата. Мало того, чтобы он нормализовывал уровень HbA1c, важно, чтобы он был максимально безопасен для приема, достаточно удобен и хорошо переносим пациентом. И, наконец, учитывается стоимость препарата, это тоже

платно. Каждый пациент может сам активизировать свой образ жизни, уменьшить потребление калорий. Главный недостаток правильного образа жизни – то, что он сам по себе, без лекарственной поддержки недостаточно эффективен у большинства пациентов. Отсюда возникает необходимость добавления метформина к образу жизни. Метформин тоже снижает гликированный гемоглобин на 1-2%. Преимущество – не влияет на массу тела, (хотя

довался при скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин. Но в последней редакции руководства Американской диабетической ассоциации уже обсуждается возможность расширения показаний для метформина, пока скорость клубочковой фильтрации не упадет до 30 мл/мин. Это пока еще не руководство к действию, но тенденция очевидна.

«Шаг 2». К образу жизни и метформину добавляем препараты суль-



фонилмочевины или базальный инсулин. Сульфонилмочевина дает ожидаемое снижение HbA1c на 1-2%, быстро достигается эффект за счет стимуляции секреции инсулина. Это плюсы. Но есть и минусы – трудно избежать увеличения массы тела, высокий риск гипогликемии, особенно на глибенкламиде. Инсулин более эффективен в плане снижения гликированного гемоглобина – до 3,5%. Нет ограничений по дозам, быстрый эффект, улучшение липидного профиля – это все несомненные преимущества инсулинотерапии. Но есть и неудобства. Многие пациенты, как мы знаем, боятся делать инъекции, а тут их количество может возрасти до 4 инъекций в день. Возникает необходимость более жесткого мониторинга и самоконтроля гликемии. Кроме того – увеличение массы тела, опасность гипогликемических состояний, и, если говорить об аналогах инсулина, высокая стоимость. Если очень внимательно изучить Консенсус, можно найти такую фразу, что переходить на инсулинотерапию следует при уровне гликированного гемоглобина, превышающем 8,5%. Это очень важно, потому что цифра 7% в качестве старта для инсулинотерапии, честно говоря, меня несколько смущала и даже пугала. Если учитывать

национальные особенности нашей страны, ее необъятность, доступность высококвалифицированной помощи, в том числе эндокринологической, особенно в сельских регионах, – все это было бы, мягко говоря, малореально. Наверное, это смущало не только меня, потому что в Консенсусе и появилась более адекватная цифра – 8,5% как показание к назначению базального инсулина.

«Шаг 3». Если изменение образа жизни, метформин и сульфонилмочевина (или базальный инсулин) не позволяют достичь целевых значений гликемии, Консенсус рекомендует инициировать интенсификацию инсулинотерапии. Интенсивная инсулинотерапия заключается в добавлении перед приемами пищи инъекций инсулина короткого или ультракороткого действия для предупреждения постпрандиального повышения сахара крови. С началом инсулинотерапии необходимо отменить препараты сульфонилмочевины и глиниды, то есть, те препараты, которые стимулируют секрецию инсулина. Мы переходим практически на заместительную терапию инсулинами. Не нужно дополнительно стимулировать секрецию инсулина поджелудочной железой и тратить деньги больного и государства на нецеле-

сообразный препарат. В принципе в «шаге 3» допускается добавление третьего сахароснижающего таблетированного препарата, если HbA1c меньше 8%, но, как отмечают авторы Консенсуса, этот вариант не является приоритетным по сравнению с инсулинотерапией. В материалах Консенсуса есть очень подробная схема, как переходить на инсулинотерапию, с чего начинать, как интенсифицировать инсулинотерапию, через какие временные промежутки, как переходить на базис-болюсную терапию. Далее, второй ряд терапии, с менее сильной доказательной базой. Авторы Консенсуса рекомендуют добавление глитазонов к метформину. Ожидаемое снижение HbA1c – от 0,5 до 1,4%. Преимущество у глитазонов, безусловно, есть. Это улучшение липидного профиля, уменьшение потенциального риска инфаркта миокарда. Но есть и целый ряд недостатков, к сожалению, пополнившийся за последние годы благодаря накопленным исследованиям. Это задержка жидкости, чреватая усугублением сердечной недостаточности. Может наблюдаться увеличение массы тела за счет периферического жира, в некоторых исследованиях отмечаются переломы костей, высокая стоимость. Очень любопытно, что из глита-



зонов авторы Консенсуса рекомендуют в терапии второго ряда только один препарат – пиоглитазон. Но хорошо известно, что в настоящий момент в арсенале врачей два препарата из группы глитазонов – пиоглитазон и розиглитазон (Актос и Авандия). Почему авторы исключили второй препарат из своих рекомендаций? Они ссылаются на результаты мета-анализа 2007 года, суммировавшего данные 42 краткосрочных исследований, согласно которым при приеме розиглитазона сердечно-сосудистые события возникали чаще, чем без применения этого препарата, то есть он повышал кардиоваскулярный риск. Зато у пиоглитазона, согласно результатам исследования PROactive, достаточно выраженные кардиоваскулярные преимущества: снижение риска сердечно-сосудистой смертности, не фатального инфаркта миокарда на 28%.

Но мы должны быть объективными: есть и другие исследования, и не краткосрочные, а долгосрочные, с участием розиглитазона. Это исследование RECORD (промежуточный анализ), исследования VADT, ACCORD, DREAM, которые не подтвердили опасения в отношении розиглитазона. В этих исследованиях прием розиглитазона не ассоциировался с увеличением сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда. Поэтому давайте ко всему подходить достаточно зрело и взвешенно, даже к рекомендациям Консенсуса.

И, наконец, еще один препарат из второго ряда терапии сахарного диабета, агонист глюкагоноподобного пептида-1 – Баета. Очевидны преимущества этого препарата: ожидаемое снижение HbA1c – до 1%, уменьшение массы тела (что существенно привлекает к этому препарату), удобство в применении – две инъекции в день. Из недостатков можно отметить гастроинтестинальные побочные эффекты. Обычно они уходят постепенно, в течение первых 4-8 недель. Пока нет долгосрочных данных о профиле безопасности. И, конечно, высокая стоимость, как у любого оригинального препарата с инновационным механизмом действия.

Если снижение массы тела является главным приоритетом, а у нас, как правило, пациенты с избыточным весом, и уровень HbA1c близок к целевому, то есть меньше 8%, то Баета является препаратом выбора. И только при недостаточной эффективности препаратов второго ряда рекомендуется их отмена и инициация инсулинотерапии.

На стадии интенсивной инсулинотерапии особенно важен контроль гликированного гемоглобина. Если даже мы достигли целевого уровня, все равно надо продолжить режим и контроль HbA1c каждые два-три месяца, на этом базируется успех терапии. Нельзя оставлять пациентов «бесконтрольными»! Никогда нельзя забывать, что один из главных критериев эффективности нашей работы – это измерение уровня гликированного гемоглобина. Мы знаем, что не во всех регионах страны это возможно сегодня, не везде это доступно. Пока Федеральная программа «Сахарный диабет» работала, задача максимально обеспечить регионы аппаратами для измерения гликированного гемоглобина как-то выполнялась. Сейчас произошла децентрализация поставок, все отдается на откуп регионов, на их финансы, на их ресурсы. Но стандарты остаются стандартами: мы не сможем эффективно оказывать помощь нашим пациентам, если не будем контролировать у них гликированный гемоглобин, если не будем мотивировать наших пациентов на самоконтроль гликемии. 

Индивидуальный подход к лечению диабета



Сахарный диабет – ежедневный вызов каждому, кто столкнулся с этим заболеванием, для преодоления которого одних лишь лекарств недостаточно.

День за днём мы стремимся найти решения проблем диабета по 3 ключевым направлениям:

- Распространение научных и клинических знаний
- Создание инновационных препаратов
- Объединение усилий в борьбе с диабетом и улучшение качества жизни пациентов.

END-EM-440291008

Эли Лилли Восток С.А.
123317 Москва, Краснопресненская наб., 18
тел.: (495) 258 50 01, факс (495) 258 50 05

Lilly

Answers That Matter.

РОЛЬ ПИОГЛИТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



А.М. Мкртумян, д.м.н., профессор МГМСУ

История препаратов группы тиазолидиндионов (глитазонов) довольно драматична. Их структура была открыта в 1975 году. Глитазоны повышают чувствительность жировой, мышечной и печеночной ткани к экзогенному и эндогенному инсулину. Глитазоны нормализуют гликемию благодаря увеличению периферической утилизации глюкозы и снижению продукции глюкозы печенью. Первые препараты этой группы были отозваны с рынка из-за побочных явлений со стороны печени – гепатотоксичности. Сегодня из этой группы в арсенале врачей остаются два препарата – розиглитазон и пиоглитазон. Последний был синтезирован в 1982 году – достаточный срок, чтобы мы могли оценить как эффективность, так и безопасность препарата. Сахароснижающая способность глитазонов в принципе сопоставима с другими пероральными препаратами, гликированный гемо-

глобин уменьшается на 1-1,5%. То есть они по своей эффективности вплотную подходят к сульфонилмочевине и бигуанидам, причем глитазоны имеют более длительный эффект на контроль гликемии, чем сульфонилмочевина. Влияя на инсулинорезистентность, они снижают триглицериды, повышают холестерин липопротеидов высокой плотности. В результате мы имеем снижение индекса атерогенности. Это очень важный фактор, и в наибольшей степени он выражен именно у пиоглитазона.

В исследовании PROactive была поставлена цель оценить, способствует ли пиоглитазон снижению риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы высокого риска при сахарном диабете типа 2, то есть при наличии в том числе и дислипидемии. Это было проспективное, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 19 странах. Сформировали 2 группы: пиоглитазон плюс существующая терапия – свыше 2,5 тысячи участников, и примерно столько же пациентов, у которых также существующая терапия сохранялась, но вместо пиоглитазона – плацебо. Долго титровали до максимальной дозы – 45 мг/сут. Средняя длительность наблюдения составила 34,5 месяца, почти 3 года.

И вот самые интересные данные: летальные исходы у больных высокого кардиального риска – 177 в группе пиоглитазона, 186 – в группе плацебо. Это статистически достоверно. А теперь резюмируем основные результаты 3-летней оценки по Каплану-Мейеру, это особая статистическая обработка. Первичный конечный исход – 21% на пиоглитазоне, 23,5% – на плацебо. Основные вторичные конечные исходы – 12,3% на пиоглитазоне, 14,4% – на плацебо.

У пациентов с СД типа 2 и инфар-

ктом миокарда в анамнезе терапия пиоглитазоном снизила риск рецидива фатального и не фатального инфаркта миокарда на 28%, а риск развития острого коронарного синдрома – на 37%. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе терапия пиоглитазоном снизила на 47% риск рецидива, фатального и не фатального, ОНМК. При этом терапия пиоглитазоном не снижала риск первых эпизодов ОНМК. Кроме того, на пиоглитазоне был снижен риск сердечно-сосудистой смертности, не фатального ОНМК или не фатального ИМ на 28% по сравнению с плацебо.

Делая выводы о безопасности терапии пиоглитазоном, исследование PROactive показало увеличение на 1,6%, по сравнению с плацебо, частоты встречаемости сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации. Но при этом отсутствовало повышение частоты встречаемости сердечной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Особо отмечу отсутствие токсических эффектов на печень. Это очень важно, если вспомнить многострадальную историю первых глитазонов. 



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАЕТЫ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

На базе московского Эндокринологического диспансера под руководством профессора М. Б. Анциферова в 2008 году завершилось исследование эффективности препарата Баета в терапии сахарного диабета 2 типа. В исследование было включено 36 пациентов: 9 мужчин и 27 женщин, получавших терапию пероральными сахароснижающими препаратами в средних и максимальных дозах. Средний возраст пациентов, принимавших участие в исследовании, составил 58 лет. Средняя длительность сахарного диабета – 9 лет. Средняя масса тела – 92 килограмма, индекс массы тела – 33 кг/м². Средний объем талии – 104 см, бедер – 112 см. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

В качестве терапии назначался препарат Баета: первый месяц в дозе 5 мг два раза в день, в последующие 5 месяцев в дозе 10 мг два раза в день. Нами были получены следующие результаты. Произошло уменьшение уровня гликемии натощак на 2 ммоль/л, снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,45%. Исходно количество пациентов, которые имеют уровень HbA1c более 7,6%, составило 83%. В конце исследования, через полгода, количество пациентов, которые имели

уровень HbA1c более 7,6%, уменьшилось до 31%. Процент пациентов, которые вошли в группу с уровнем HbA1c от 6,5 до 7,5%, исходно составлял 14%, в конце исследования этот показатель составил 36%. А группа пациентов с уровнем HbA1c менее 6,5% за время исследования расширилась с 3% до 33%.

За счет чего достигалась такая хорошая компенсация? При оценке уровня инсулинорезистентности мы получили достоверное улучшение индекса HOMA-IR. Уровень функциональной активности бета-клеток мы оценивали с помощью индекса HOMA-ФВ и получили 50-процентный прирост. То есть на 50% улучшилась функциональная активность бета-клеток поджелудочной железы в конце исследования!

Мы оценили также уровень гормонов в продуцированной жировой ткани. В процессе терапии выявлено 40-процентное увеличение уровня адипонектина и 20-процентное уменьшение уровня резистина. Мы получили также уменьшение объема талии на 6 см, бедер – на 3,6 см. И снижение массы тела – на 4,1 кг. Выявлено достоверное повышение уровня липопротеидов высокой плотности с 1,1 до 1,3 ммоль/л. Систолическое АД снизилось на 11 мм рт. ст., диастолическое – на 7 мм рт. ст.

25% пациентов в начале терапии имели гипогликемию. В эту группу вошли все пациенты, которые получали максимальную дозу сульфонилмочевинных препаратов. В результате нашей коррекции семи пациентам удалось в два раза уменьшить дозу манинила и у двух пациентов препарат был отменен полностью. Тошнота наблюдалась в 15% случаев, по этой причине у нас трое пациентов выбыли из исследования. Легкая тошнота продолжалась у двух пациентов в течение всего нашего исследования. Диарея и запоры занимали по 10%, при коррекции питания эти проблемы у пациентов ушли. Только у одного



О.М. Котешкова, Эндокринологический диспансер
Департамента здравоохранения Москвы

пациента оставались запоры в течение всего нашего исследования. Рвота в основном была легкая, она не влияла на качество жизни пациентов, головные боли также были легкие, купировались обезболивающими препаратами. И у одной пациентки была зарегистрирована аллергическая реакция в виде крапивницы.

Таким образом, препарат Баета может быть использован в комплексной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, она значительно улучшает показатели углеводного обмена вследствие повышения функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы. Препарат также активно влияет на жировую массу тела, уменьшает у пациентов объем жировой ткани, снижает артериальное давление, повышает уровень липопротеидов высокой плотности, повышает уровень адипонектина, снижает уровень резистина. Все это указывает на то, что Баета может вызывать уменьшение риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. 



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2: ВОЗМОЖНО

В рамках V научно-практической конференции «Фармакотерапия в эндокринологии» 11 марта 2009 г. в здании Правительства Москвы состоялся симпозиум, организованный компанией MSD, – «Сахарный диабет типа 2: возможно ли повернуть течение вспять?». Сегодня от ответа на этот вопрос зависит не только качество жизни пациентов, но и снижение инвалидизации и смертности от диабета, который называют эпидемией XXI века. В работе симпозиума приняли участие более четырехсот врачей, ученых, специалистов, работающих в области эндокринологии и смежных областях науки и медицины из разных регионов России. Каждый участник симпозиума мог обсудить терапевтические возможности ситаглиптина (Янувия, MSD) и получить рекомендации ведущих специалистов в лечении диабета.



ФУНКЦИЯ БЕТА-КЛЕТОК И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) является глобальной проблемой современной медицины. Увеличение числа больных СД происходит в основном за счет пациентов с СД

второго типа (СД типа 2). К 2025 г. ожидается удвоение числа больных по сравнению с концом прошлого века. Это приведет к колоссальному возрастанию расходов

на ведение этой категории больных. Пациенты, с которыми мы сталкиваемся каждый день, – это больные с впервые выявленным СД, уже имеющие терминальные осложнения СД. К сожалению, это реалии.

Более чем в 90% случаев СД типа 2 связан с увеличением массы тела. Две трети больных СД типа 2 имеют ИМТ ≥ 27 кг/м². Существует зависимость между ИМТ и относительным риском развития СД типа 2: риск возрастает при увеличении ИМТ с 27 до 29 кг/м² в 7-28 раз у женщин и 7 раз у мужчин. В настоящее время известно, что окружность талии – тот параметр, который более, нежели ИМТ, сопряжен с развитием инсулинорезистентности.

Как мы знаем благодаря исследованию UKPDS, хрестоматийному для всех диабетологов, контроль диабета может быть связан с прогнозом развития сосудистых осложнений СД. Снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% сопровождается значительным уменьшением риска развития микрососудистых осложнений (на 37%). Тот пациент, у которого хо-



Г.Р. Галстян, д.м.н., профессор
Эндокринологический научный центр, Москва

ЛИ ПОВЕРНУТЬ ТЕЧЕНИЕ ВСПЯТЬ?

роший контроль диабета, проживет дольше примерно на 20 лет, и что самое главное – он проживет большую часть своей жизни без осложнений СД. Расходы на ведение этого больного на каком-то этапе возрастут за счет интенсификации лечения, но в конечном итоге будут значительно ниже за счет уменьшения вероятности развития осложнений.

Алгоритм лечения больных СД типа 2 предполагает интенсификацию лечения при определенной цифре HbA_{1c} , составляющей 7%. По данным исследования UKPDS, эта традиционная терапия, которую мы интенсифицируем, к сожалению, не позволяет достичь

ная активность инсулярного аппарата. И в отличие от здоровых лиц, у которых был нормальный инсулиновый ответ, у больных с СД и даже у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе в ответ на гипергликемию практически отсутствовала реакция со стороны бета-клеток, т.е. функциональная реакция, связанная с повышением секреции инсулина. Таким образом, прогрессирование заболевания связано в основном со снижением функциональной активности бета-клеток, о чем также свидетельствует и исследование UKPDS. В подходах к лечению больных СД традиционно очень много внимания уделяется вопросам восста-

без СД. Однако было показано, что снижение массы бета-клеток происходит не только у больных с СД, но и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, что подчеркивает значимость данного процесса на ранних этапах развития заболевания.

В этом исследовании пришли к следующему заключению: у лиц с СД и с ожирением, и с нормальной массой тела вне зависимости от лечения наблюдается значительное снижение массы бета-клеток. В основе снижения массы бета-клеток лежит повышенная активность процесса апоптоза, и соответственно усилия по угнетению повышенного апоптоза могли бы послужить основой для восстановления или сохранения массы бета-клеток.

Говоря о том, каков у нас терапевтический потенциал, а речь пойдет о инкретиннаправленной терапии, надо отметить, что в этой области сейчас очень много исследований. На мой взгляд, очень важно не упустить возможность раннего воздействия на фактор снижения функции бета-клеток как определяющий дальнейшее развитие и прогрессирование СД типа 2. 

САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

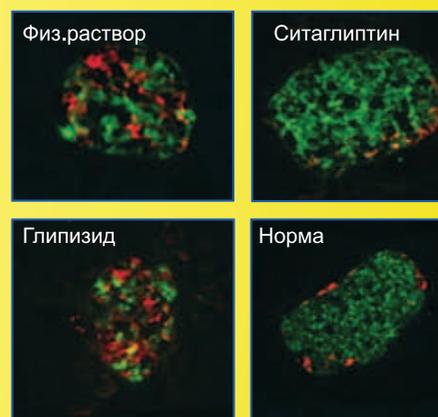
стабильного гликемического контроля, т.е. с течением времени большинство больных оказываются далеко от цели лечения СД типа 2, которая декларируется Американской диабетической ассоциацией (7%) или Европейской диабетической ассоциацией (6,5% по уровню HbA_{1c}). Больные, имеющие $HbA_{1c} > 8\%$ (это выраженная декомпенсация заболевания), составляют больше половины российской популяции.

Инсулинорезистентность лежит в основе развития тех состояний, которые в дальнейшем приводят к СД, но ключевым моментом в развитии и прогрессировании заболевания является нарушение функции островковых клеток. Утрата функции бета-клеток происходит значительно раньше, чем мы диагностируем заболевание. При этом потери и снижение функции бета-клеток продолжают во времени развития заболевания и в целом составляют около 6% в год. У кавказоидов и лиц других этнических групп с высоким риском СД проводилось исследование, где в условиях повышенного уровня гликемии оценивалась секретор-

новления инсулярного ответа на биохимические колебания, однако ключевую роль, как в развитии заболевания, так и в его прогрессировании, играет прогрессивное снижение функции и массы бета-клеток.

Масса бета-клеток – состояние островкового инсулярного аппарата, которое подвержено определенной динамике в зависимости от активности процессов апоптоза и репликации, неогенеза – образования бета-клеток из клеток-предшественников (в основном это клетки эндокринной части протоков поджелудочной железы).

В 2003 г. на аутопсийном материале 124 больных и здоровых людей обследовался относительный объем бета-клеток по отношению к общему объему ткани поджелудочной железы. Это больные, наблюдающиеся в одной клинике в течение определенного промежутка времени. Естественно, было ожидаемо и получено, что у больных СД имеет место значительное уменьшение массы бета-клеток по сравнению с лицами без ожирения, без избыточной массы тела и



Зеленый: Инсулин-секретирующие бета-клетки
Красный: Глюкагон-секретирующие альфа-клетки

Mu J, et al., Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic β -Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes Diabetes 55: 1695-1704, 2006

**Рисунок. Ситаглиптин
восстанавливает бета-клетки
островков в исследованиях *in vivo***

ЯНУВИЯ: УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ БЕТА-КЛЕТОК



А.С. Аметов, д.м.н., профессор

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Основное место Янувии в терапии сахарного диабета 2 типа – это комбинация с метформином, для которой доказана высокая эффективность. У пациентов, получавших стартовую комбинированную терапию Янувией в дозе 100 мг и метформином в дозе 2000 мг в сутки к 54-й неделе на фоне комбинированной терапии было достигнуто снижение HbA_{1c} в среднем на 1,8% (исходный уровень HbA_{1c} 8,7%). При этом в подгруппе с высоким исходным уровнем HbA_{1c} (среднее 10,4%) было достигнуто снижение на 3,1%. Впечатляющий показатель эффективности лечения: целевых значений HbA_{1c} < 7% достигли 77% пациентов (рисунок 1).

Все это говорит о том, что настало время более раннего старта ком-

бинированной терапии.

В официальных данных, опубликованных академиком И.И. Дедовым и профессором Ю.И. Сунцовым, касающихся компенсации больных СД типа 2 в России, говорится, что только 25% взрослых пациентов с СД типа 2 достигают целевых значений HbA_{1c}, следовательно, большинство пациентов не компенсированы или компенсированы не так хорошо, как нам бы того хотелось (рисунок 2). Необходимо подчеркнуть, что в мировой практике также отмечается, что на самом деле менее 50% взрослых пациентов СД типа 2 в США достигают целевых значений HbA_{1c}, и это при том, что берется цифра целевых значений HbA_{1c}, равная 7%.

Говоря о тактике лечения, надо отметить, что цели терапевтическо-

го вмешательства могли бы быть сформулированы следующим образом: 1) уменьшение инсулинорезистентности; 2) улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы; 3) подавление продукции глюкозы печенью (хотя контролируют три основных параметра: гликемия натощак, гликемия после еды и гликированный гемоглобин).

Наряду с патологией бета-клеток необходимо обязательно учитывать и патологию альфа-клеток поджелудочной железы. И если на уровне бета-клеток происходит деструкция, то на уровне альфа-клеток – усиление секреции глюкагона, что дает в практическом смысле чрезвычайно важную информацию. Повышенный уровень глюкагона приводит к повышению продукции глюкозы в печени, что и является фактором повышения уровня гликемии натощак. Далее – дефицит инсулина, который должен подавлять гиперпродукцию глюкозы печенью. Таким образом, у наших пациентов наблюдается ухудшение условий утилизации глюкозы на уровне периферической ткани. И это все формирует состояние хронической гипергликемии, иначе – глюкозотоксичности. Хроническая глюкозотоксичность поддерживается и еще одним источником – постпрандиальной гипергликемией.

Еще 7-10 лет тому назад после установления диагноза обозначились цели терапии – считалось, что монотерапия должна нас устроить. Назначался хороший препарат глибенкламид (золотой стандарт 5 мг), и таким образом продвигались к достижению цели. Если не удавалось достичь целевых значений HbA_{1c} – увеличивали дозу глибенкламида до 10 мг, затем до 20 мг, затем добавляли метформин, к 15 году терапии добавляли инсулин. Таким образом, проходили 15 лет жизни пациентов. Эта тактика лечения сахарного диабета долгие и долгие годы использовалась во всем

И ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ ГЛИКЕМИИ

мире и отражала традиционную точку зрения – терапия пероральными препаратами так долго, как только возможно. Использовался даже такой термин – лечение до неудачи. Не до цели, а до неудачи, потому что такая тактика не может привести к хорошему результату. Подобная тактика терапии способствует стабильно высокому уровню гликированного гемоглобина, и это не может нас никоим образом устраивать. С прогрессированием заболевания становится все труднее достичь целей лечения.

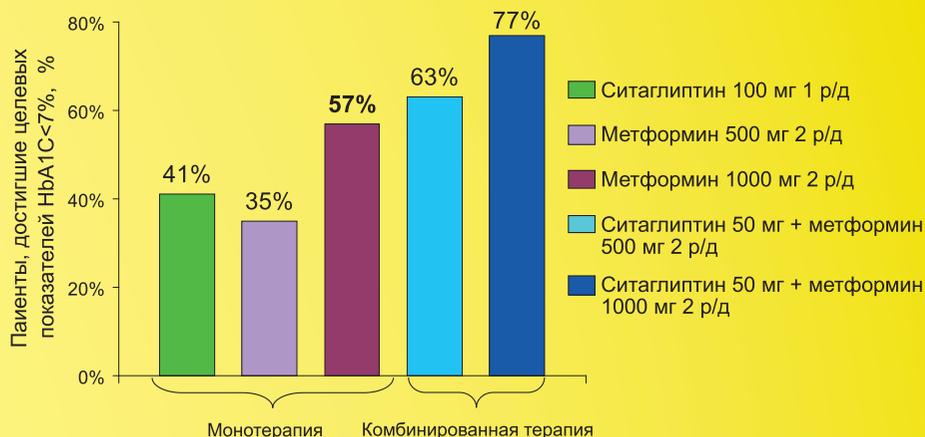
При этом функция бета-клеток поджелудочной железы прогрессирующим образом уменьшается, несмотря на то, что назначается сначала монотерапия, потом два препарата, потом комбинация с инсулином, потом просто инсулинотерапия. В итоге эти 15 лет – потерянное время.

Всего 6 лет тому назад один из величайших диабетологов и популярнейших специалистов в мире профессор Ralph De Fronzo опубликовал алгоритм терапии применительно к контролю гликемии, решив вопрос неадекватной секреции глюкогена и снижения функции бета-клеток.

Теперь это решение у нас есть – инкретины, которые очень активно входят в практику эндокринологов. Теперь фактически возможности терапии сахарного диабета расширяются, и ингибиторы ДПП-4 отвечают как минимум двум целям терапевтического вмешательства из трех. Недалек тот день, когда определять уровень гликированного гемоглобина у наших пациентов мы будем не менее 4 раз в год и понимать, что надо делать, а именно на ранних этапах назначать комбинированную терапию.

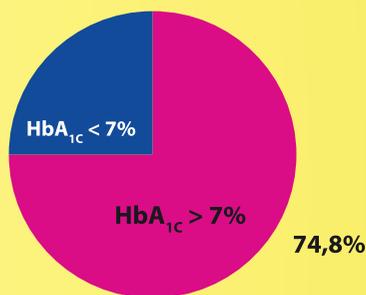
Механизм действия ситаглиптина (Янувия), ингибитора ДПП-4 позволяет осуществлять гликемический контроль. Наиболее популярная комбинация – сочетание с метформином. Комбинация сита-

До 77% пациентов* достигают целевых значений HbA1c



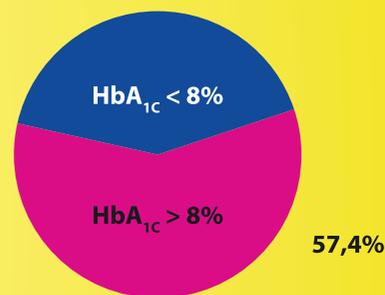
* пациенты, завершившие исследование
Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 67th Annual Scientific Sessions in Chicago, IL 2007. Late Breaker (04-LB).

Рисунок 1. Достижение целевых показателей HbA1c < 7% к 54-й неделе при начальной монотерапии или терапии комбинацией препаратов (средний исходный уровень HbA1c 8,8%)



Обследовано 11516 пациентов с СД типа 1 и 2, включая детей, подростков и взрослых

Ю.И.Сунцов, И.И.Дедов, М.В.Шестакова, 2008



Обследовано более 5000 пациентов в 15 регионах России

Ю.И.Сунцов, И.И.Дедов, 2006

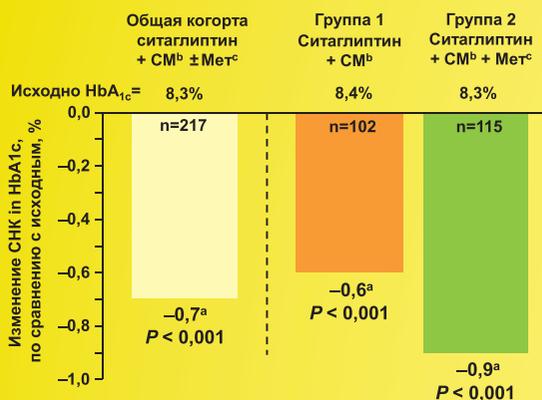
Рисунок 2. Уровни HbA_{1c} у взрослых пациентов с СД типа 2

глиптина и метформина комплексно действует уже на все три терапевтические цели при СД типа 2, а действие метформина как инсулинового сенситайзера напрямую значительно снижает избыточную продукцию глюкозы печенью. Метформин повышает чувствительность к инсулину на уровне мышечной ткани у пациентов СД типа 2. Ситаглиптин

оказывает положительное действие на массу и функцию бета-клеток поджелудочной железы, позволяя замедлить прогрессию заболевания. Комбинация сильнее, чем метформин и ситаглиптин в отдельности – совместный прием приводит к более высоким уровням ГПП-1. Комбинация ситаглиптина и метформина ничуть не хуже, чем известная нам



24-недели, по сравнению с плацебо



СНК – среднее наименьших квадратов.

^a $P < 0,001$ для разницы между группами.

^bСМ (глимепирил) в дозе = $\geq 4-8$ мг/д.

^cМетформин в дозе = $\geq 1500-3000$ мг/д.

Adapted from Hermansen K et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:733–745.

Рисунок 3. Добавление ситаглиптина 100 мг 1 р/д к СМ или к СМ + МФ снижает уровень HbA_{1c}

комбинация сульфонилмочевина + метформин: данные исследования вполне сопоставимы. Важно, что комбинация ситаглиптин +

метформин вызывает снижение веса и меньшую частоту гипогликемий, здесь разница между группами испытуемых уже ощутимая, а это вопрос эффективности и безопасности терапии. В стартовой терапии комбинацией ситаглиптин + метформин доказано взаимодополняющее влияние на снижение уровня гликированного гемоглобина (Goldstein V. et al., 2007) (рисунок 3), значительное снижение постпрандиальной гликемии и гликемии натощак, улучшение функции бета-клеток (индекс НОМА- β) на сочетание метформин 1000 мг и ситаглиптин 100 мг/сут. (Williams–Herman D. et al., 2007). В исследовании Farilla et al. приводятся данные о том, что тройная комбинация с глимепиридом показывает еще большую эффективность. Хроническое воздействие ситаглиптина восстанавливает почти до нормы баланс бета- и альфа-клеток. Янувия (ситаглиптин) предоставляет гибкие

возможности для широкого круга пациентов с СД типа 2.

В настоящее время можно рекомендовать как добавление Янувии к метформину всем пациентам с уровнем HbA_{1c} более 7% (или гликемии натощак более 6,5 ммоль/л), так и стартовую комбинированную терапию Янувией и метформинном пациентам с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. При таком раннем назначении терапии врач может быть уверен, что пациент проведет большее время жизни с приемлемым уровнем гликемии.

Фраза, которой я люблю заканчивать свои выступления, звучит так: «Долой клиническую инерцию – ранняя интенсификация лечения, лечение до цели, пожизненное обучение пациентов и членов их семей!» От того, как мы сможем использовать предоставляемые сегодня возможности, зависят продолжительность и качество жизни наших пациентов. 



НОВЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

Усиливает эффекты инкретинов.

Улучшает физиологический контроль

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

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

Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформином или глитазоном

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

Список литературы

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



†ЯНУВИЯ® – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76. Авторские права © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены. 01-10-JAN-08-RUCB-015(W-1232205)-JA (Reval 1)

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

1 раз в день 
Янувия®
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.
Улучшает физиологический контроль.



Любовь Бембеева:

Правительство Республики Калмыкия в 2008 г. утвердило Республиканскую целевую программу «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2008-2011 гг.». Частью ее является подпрограмма «Сахарный диабет», благодаря которой тысячи жителей республики получают квалифицированную медицинскую помощь. О состоянии и перспективах развития помощи эндокринологическим больным региональный корреспондент «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Светлана Семенова беседует с главным эндокринологом Республики Калмыкия Л.У. Бембеевой.

Любовь Улюмджиевна, какова сегодня ситуация с заболеваниями эндокринной системы на территории Республики Калмыкия?

К сожалению, уровень такого заболевания эндокринной системы, как сахарный диабет (СД), ставшего проблемой мирового масштаба и сравнимого с эпидемией, в нашей республике тоже остается высоким. На 1 января 2009 года зарегистрировано 4700 больных СД, 734 из них – страдают инсулинозависимой формой, что составляет 1,6% от общей численности населения республики. Из общего числа больных 226 человек имеют диагноз СД типа 1, остальные – СД типа 2.

За три прошедших года количество больных увеличилось на 1110 человек.

На учете по заболеваниям щитовидной железы состоит 2500 человек. Основная нозология – аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – встречается у 40-50% больных. Наблюдается рост узловой формы АИТ.

Какие серьезные осложнения сахарного диабета наблюдаются в нашем регионе?

Среди больных сахарным диабетом остается высокая частота развития сосудистых осложне-

ний, приводящих к ранней инвалидизации. Это острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертония, ИБС. Показатель летальности за прошлый год составил 2%, это ниже общероссийских данных. На втором месте среди осложнений СД – диабетическая ретинопатия – около 49% от общего числа больных. Такие пациенты получают лазерное лечение в офтальмологической клинике Волгограда, так как у нас пока нет своего аппарата для лечения заболеваний задней камеры глаза больных ретинопатией. Благодаря финансовой поддержке подпрограммы «Сахарный диабет» мы надеемся получить этот столь необходимый нам аппарат, соответствующие специалисты для его обслуживания у нас есть.

Такое грозное осложнение СД, как диабетическая нефропатия, встречается у 20% больных СД (российский показатель – 30-40%), в данное время 5 человек находятся на гемодиализном лечении. В нашей республиканской больнице функционирует современное отделение гемодиализа, где созданы прекрасные условия для лечения больных, в том числе и из нашего отделения. Хочу заметить, что все нуждающиеся в гемодиализе

имеют возможность лечиться в данном отделении, что не всегда возможно для больных с диабетической нефропатией в больших городах. Диабетические сосудистые осложнения нижних конечностей в сочетании с нейропатией приводят к развитию синдрома диабетической стопы, который у 2,17% больных заканчивается ампутацией нижних конечностей.

Около 5000 больных сахарным диабетом – серьезный показатель для такой небольшой республики, как Калмыкия, с населением около 300 тысяч человек. А насколько успешно проводится лечение детей с сахарным диабетом?

Диабетом 1 типа, инсулинозависимым, больны 15 детей в возрасте от 10 до 15 лет. В основном у них диабет имеет аутоиммунный характер, и только у одной девочки – наследственный генный тип: болеет диабетом бабушка. Больные дети бесплатно получают препараты инсулина, понижающие уровень сахара в крови.

Пятеро подростков переведены на инсулиновые помпы, которые были закуплены нами в рамках международной акции «Под флагом добра», проходившей в Калмыкии в 2008 году. Также были

«Достаточное финансирование – это своевременная и эффективная помощь больному»

приобретены к ним расходные материалы на 2 года. Это дорогостоящее лечение финансируется республиканским бюджетом: расходный материал на один месяц обходится в среднем 6-7 тыс. рублей. Благодаря республиканской подпрограмме «Сахарный диабет» планируем получить еще несколько таких аппаратов для больных детей.

Благодаря реализации федеральной программы «Сахарный диабет», как свидетельствуют российские СМИ, вопросы лекарственного обеспечения больных СД в России решаются на достаточно хорошем уровне по сравнению даже с развитыми европейскими странами. Расскажите, пожалуйста, какие вопросы решаются у вас благодаря республиканской подпрограмме «Сахарный диабет»?

В рамках Республиканской Целевой Программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2008-2011 гг.», утвержденной постановлением правительства Республики Калмыкия от 15 декабря 2008 г., работает подпрограмма «Сахарный диабет», государственным заказчиком которой является Министерство здравоохранения и социального развития РК.

Задачи данной подпрограммы следующие: снижение уровня заболеваемости СД, совершенствование мер профилактики, диагностики и лечения заболевания и его осложнений, внедрение высокотехнологичных методов лечения, реализация обучающих программ для больных СД, улучшение качества жизни людей, страдающих СД, увеличение продолжительности их жизни.

Общий объем финансирования подпрограммы за счет республиканского бюджета составляет 39,527 млн руб., в том числе из федерального бюджета – 7,590 млн руб.

В 2008 году было выделено 2,5 млн руб., что значительно улучшило финансирование подпрограммы. Именно благодаря ей мы полностью обеспечиваем препаратами инсулина всех наших больных. Пока не хватает таблетированных препаратов. Также запланировано приобретение стационарного доплерографа для исследования крупных и мелких артерий нижних конечностей больных СД. Оборудование дорогостоящее, но нужное для выявления

ангиопатий нижних конечностей. Эффективность реализации данной подпрограммы подтверждает такой факт – наблюдается снижение показателя осложнений при СД до 28%, постепенно увеличивается продолжительность жизни больных СД 1 и 2 типа.

Каков процент ранней выявляемости сахарного диабета?

В прошлом году благодаря активной диспансеризации населения и консультативным приемам специалистов-эндокринологов 518 жителям республики был поставлен диагноз «сахарный диабет». Из них 38 больным назначена инсулиновая терапия, т.к. уже имелись осложнения СД: 



Врач ультразвуковой диагностики Б.П. Нармаев

ретинопатия, гангрена нижних конечностей, нефропатия. Нужно отметить, что выявляемость больных СД пока остается не на должном уровне в связи с недостаточностью обеспечения диагностической службы лечебных учреждений республики.

Как бы Вы охарактеризовали уровень обеспечения больных СД препаратами инсулина?

Известно, что в Европе, например, при сахарном диабете 2 типа на инсулинотерапию переводят от 40 до 60% больных, в России – 25-28%, в Калмыкии – 19%. И это относительно неплохой для нас показатель в настоящее время.

Насколько успешно финансируется инсулинотерапия в Республике Калмыкия?

Как я уже сказала, именно благодаря реализации республиканской подпрограммы «Сахарный диабет», мы обеспечиваем бесплатным инсулином больных, нуждающихся в инсулинотера-

пии. Хотя в начале прошлого года мы испытали серьезное затруднение в обеспечении инвалидов препаратами инсулина, и в тот момент нам помогли три российские фирмы, которые закупили препараты инсулина в качестве благотворительной помощи почти на 2 млн руб. В 2008 году из бюджета республики было выделено 2,5 млн руб. на приобретение препаратов инсулина зарубежного производства. Из этих денег мы приобрели еще и глюкометры. Таким образом, индивидуальные глюкометры имеют 47,5% больных СД. Еще 400 глюкометров были бесплатно переданы нашим больным в рамках республиканской благотворительной акции.

Какие вопросы удалось решить с помощью национального проекта «Здоровье» в Калмыкии, в частности, для лечения больных сахарным диабетом?

Благодаря проекту «Здоровье» наши районные лечебные учреждения значительно

улучшили материальную базу: получили УЗИ-аппараты для выявления заболеваний щитовидной железы, реактивы для определения гликированного гемоглобина. К сожалению, в некоторых сельских больницах не хватает реактивов для определения гликемии, и больные вынуждены ехать в городские больницы. Из 4700 больных диабетом 500 являются инвалидами, все они обеспечиваются бесплатными препаратами инсулина и таблетированными сахароснижающими препаратами.

Расскажите, пожалуйста, о вашем территориальном Диабетическом центре.

Центр был открыт в 2001 году на базе эндокринологического отделения республиканской больницы на 30 стационарных коек. При центре создан территориальный регистр больных сахарным диабетом, а также функционируют: кабинет «Диабетическая стопа», 3 школы обучения больных СД, 6 эндокринологических кабинетов.

У вас 3 школы диабета. Насколько эффективна их работа с больными сахарным диабетом?

За три последних года работы школ диабета здесь прошло обучение 913 больных СД, из них 30% – на повторном обучении, 20% – впервые заболевшие СД. Занятия ведут эндокринологи отдельно по каждому типу заболевания СД – индивидуально и по группам. Благодаря обучению в школе диабета у больных за счет рациональной диетотерапии снизилась доза инсулина, таблетированных сахароснижающих препаратов. Растет число больных, имеющих индивидуальный глюкометр: их сейчас 2207 человек. Процесс обучения в школе диабета должен позитивно воздействовать на качество жизни больного диабетом, поэтому наши специалисты делают все возможное для этого.



Гемодиализное лечение больного сахарным диабетом проводит врач-детоксиколог Д.В. Хонинов

В патологии эндокринной системы доминируют заболевания щитовидной железы. Какова ситуация с этой проблемой в Республике Калмыкия?

Аутоиммунный тиреоидит обнаружен у 40-50% больных. Эутиреоз диагностирован у 90% больных с заболеваниями щитовидной железы. Узловая форма заболевания щитовидной железы стала выявляться, к сожалению, все чаще в последние годы. По медицинским показаниям в год оперируют около 50 человек, после чего 70% больных получают заместительную терапию тиреоидными гормонами.

Вследствие недостаточного поступления йода в организм развивается и такая патология щитовидной железы, как эндемический зоб. Как много у вас больных с данным диагнозом?

Из 2500 больных с заболеваниями щитовидной железы у 1000 больных диагностируется эндемический зоб, как у взрослых, так и у детей. При узловой форме зоба больные оперируются и довольно успешно.

Как часто ставится диагноз «базедова болезнь»?

Этот диагноз у нас встречается в 78% случаев общего числа заболеваний щитовидной железы.

Насколько успешны профилактические мероприятия по борьбе с заболеваниями щитовидной железы?

Как и по всей стране, у нас ведется регулярная работа по массовой профилактике этого заболевания: населению рекомендуется употребление в пищу йодированной соли, витаминов, пищевых добавок, содержащих йод и т. д. Во всех детских учреждениях проводятся плановые профилактические осмотры с целью выявления тех или иных отклонений в щитовидной железе. На особом контроле у нас Черноземельский район республики, где традиционно высокий показа-



Осмотр больного сахарным диабетом ведет эндокринолог Н.В. Васькина

тель заболеваний щитовидной железы. В течение года наши врачи-эндокринологи выезжают в районы республики для проведения консультативного приема. Те, у кого обнаружены изменения в щитовидной железе, получают направление на обследование с дальнейшим назначением курса лечения. В рамках принятой в 2006 году республиканской программы «О мерах профилактики заболеваний щитовидной железы» задействованы все местные СМИ, проводится регулярное УЗИ-обследование щитовидной железы у жителей республики. В связи с тем, что в некоторых районах республики еще недостаточно специалистов-эндокринологов и не все местные врачи владеют УЗИ-диагностикой, больным приходится обследоваться в городе.

Каковы перспективы лечения заболеваний эндокринной системы в Калмыкии?

Очевидно одно: достаточное финансирование здравоохране-

ния – это своевременная и эффективная помощь больному. В этом вопросе у нас есть положительные результаты, но работать нужно еще больше для полного удовлетворения потребностей лечебных учреждений нашей республики.

Самое главное, чтобы все наши больные СД получали 100% препараты инсулина и таблетированные сахароснижающие лекарственные средства – это во-первых.

Во-вторых, эндокринологов в ЦРБ не хватает. Выход из этой ситуации я вижу в создании межрайонных эндокринологических кабинетов: на 2-3 района хотя бы один кабинет. Тогда можно будет выявлять заболевания щитовидной железы, сахарный диабет на самых ранних стадиях, проводить специальный курс лечения. И, в-третьих, конечно же, хотелось бы, чтобы наши дети и беременные женщины получали йодсодержащие препараты, биодобавки, витамины бесплатно, как это практиковалось в советские времена. 



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

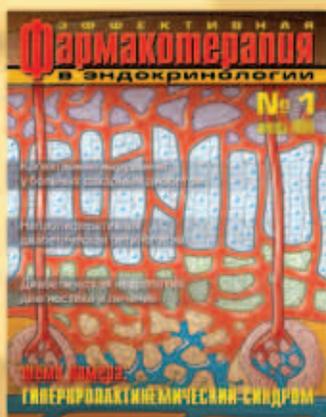
4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов, эндокринологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМ-ИНФОРМ».





X Всероссийский научный форум

Мать и дитя



11-я Международная специализированная выставка оборудования и лекарственных препаратов для акушерства, гинекологии и неонатологии

**Охрана здоровья
матери и ребенка 2009**

29 сентября – 1 октября
Москва, Конгресс-центр ЦМТ

Организаторы научной программы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова»

Российское общество акушеров-гинекологов

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



Тел.: 8 495 938 92 11
e-mail: expo@mediexpo.ru

Факс: 8 495 938 24 58
www.mediexpo.ru

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № ЭФЭнд-09 от 29 мая 2009 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2009 г. (комплект № 3 – 6)	шт	1	1200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					1200-00

Всего наименований 1, на сумму 1200.00
Одна тысяча двести рублей 00 копеек

Руководитель предприятия (Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер (Пяташ И.А.)



Программа ОСТЕОПОРОЗУ – НЕТ!

ОДНА ТАБЛЕТКА В МЕСЯЦ
Бонвива
ибандроновая кислота
Одна единственная!



- мощная защита от постменопаузального остеопороза¹
- доказанная эффективность профилактики переломов^{1,4}
- особый комфорт приема всего одной таблетки в месяц^{2,3}
- препарат, который предпочли пациентки²

БИБЛИОГРАФИЯ.1. Chesnut CH III, et al Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-1249 2. Emkey R, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Current Medical Research and Opinion 2005; 21(12): 1895-1903 3. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal: a review of a new dosing regimen. Clin Ther. 2006 Apr;28(4):475-90 4. Инструкция по медицинскому применению препарата БОНВИВА

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) БОНВИВА (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-001348. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. Внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Не отмечено увеличения частоты нежелательных эффектов со стороны верхних отделов у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении признаков и симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы и обратиться к врачу. Особые указания – до начала применения препарата Бонвива следует скорректировать гипocalциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. 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. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. С осторожностью – тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 или 3 таблетки в блистер.

Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78
(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporosu.net

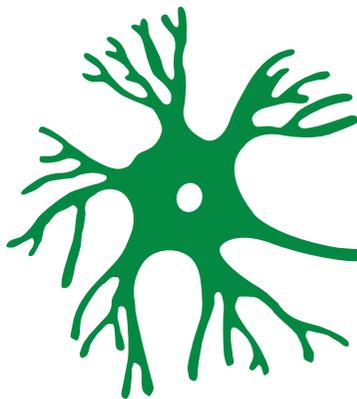
Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию



ЗАО ГлаксоСмитКляйн Трейдинг
Россия, 121614, Москва,
ул. Крылатская, дом 17, корп. 3
Тел.: +7 (495) 777-89-00
Факс.: +7 (495) 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru



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

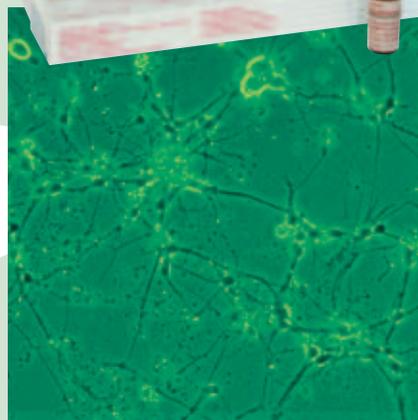


Церебролизин®

соединяет нейроны

Единственный препарат с эффектом естественного фактора роста нейронов, действующий комплексно при заболеваниях ЦНС любого генеза

ОСНОВА
ЭФФЕКТИВНОЙ
ТЕРАПИИ



Ebewe
PHARMA

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ

Представительство компании:
Россия, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 1
Телефон: (495) 933-87-02, факс: (495) 933-87-15
e-mail: info-ru@ebewe.com, www.ebewe.com

Защита нейронов
от повреждающих факторов

Образование новых синаптических
связей, реорганизация работы
головного мозга

Активное образование нейронов
из клеток-предшественников