

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

43
2015

эндокринология №5

Клиническая эффективность

Роль сулодексида в профилактике снижения зрения у пациентов с диабетической ретинопатией

Обзор

Комбоглиз Пролонг: максимально эффективная и безопасная коррекция гипергликемии

Лекции для врачей

Возможности комплексной терапии диабетической полинейропатии



Офтальмологические образовательные
университеты

I научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

15 февраля 2016
ФГБУ «НИИ глазных болезней»
Москва, ул. Россолимо, 11А

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+

Доступно на
Google play

Доступно на
App Store

Эффективная
фармакотерапия. 43/2015.
Эндокринология. № 5

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОВОРДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета – 2015	4
Объявлены результаты исследования EMPA-REG OUTCOME	6
Компания «АстраЗенека» о своей работе в области диабетологии	8

Клиническая эффективность

М.Н. КОЛЕДИНЦЕВ, Р.А. ВЕРЗИН Роль коррекции состояния эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки при диабетической ретинопатии	10
Е.В. БИРЮКОВА Препараты сульфонилмочевины: эффективное лечение сахарного диабета типа 2	14
И.А. СТРОКОВ, А.С. ФОКИНА, А.В. ЗИЛОВ Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета	20

Обзор

А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН Уникальная фиксированная комбинация саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения (Комбоглиз Пролонг®): высокая степень эффективности и безопасности в лечении больных сахарным диабетом типа 2	28
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Лекции для врачей

А.В. ЗИЛОВ Метформин в лечении сахарного диабета типа 2	38
А.М. МКРТУМЯН, С.В. ПОДАЧИНА, Е.В. ДОСКИНА, К.Н. АБЛИНА Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит	44

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

Congress of the European Association for the Study of Diabetes 2015	4
The Results from the EMPA-REG OUTCOME Study Have Been Reported	6
AstraZeneca tells about Its Own Research in Diabetology	8

Clinical Efficacy

M.N. KOLEDINTSEV, R.A. VERZIN A Role of Correcting State of Endothelium and Basement Membrane of Vascular Wall in Diabetic Retinopathy	10
Ye. V. BIRYUKOVA Sulfonylureas: Efficient Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus	14
I.A. STROKOV, A.S. FOKINA, A.V. ZILOV Actovegin in Treatment of Neurological Complications in Diabetes Mellitus	20

Review

A.M. MKRTUMYAN, L.V. YEGSHATYAN A Unique Fixed Dose Combination of Saxagliptin and Modified Release Metformin (Kombiglyze Prolong®): High Efficacy and Safety in Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	28
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Clinical Lectures

A.V. ZILOV Metformin in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus	38
A.M. MKRTUMYAN, S.V. PODACHINA, Ye. V. DOSKINA, K.N. ABLINA Effective Treatment of Diabetic Neuropathy with a Complex Drug Kokarnit	44

Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия*

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

- Уникальный двойной механизм действия¹
- Высокая эффективность при низком риске развития гипогликемий²
- Удобная схема титрации и приема: 1 таблетка 1 раз в день¹
- Экономичная форма выпуска – 90 таблеток в одной упаковке

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

Регистрационный номер: П N015530/01-161213. **Торговое название препарата:** Амарил[®]. **Международное непатентованное название:** глимепирид. **Лекарственная форма и состав:** таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевинный II поколения. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформинами или инсулином). **Способ применения и дозы:** таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – 8 мг с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. **Противопоказания:** сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевинных или сульфаниламидов; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). **С осторожностью:** в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). **Особые указания:** в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** глимепирид метаболизируется цитохромом P450C29 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Побочное действие:** гипогликемия. **В редких случаях:** тошнота, рвота; ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея; транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или холестерина, гепатит; транзиторные нарушения зрения; обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения; зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. **Передозировка:** острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. **Код АТХ:** A10BB12. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

*Слово «уникальный» относится к МНН препарата глимепирид.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-161213. 2. Гликина И.В. с соавт., Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2/2012: 12-16.

SANOFI DIABETES

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

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета – 2015

С 14 по 18 сентября 2015 г. в Стокгольме проходил 51-й конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета. Было зарегистрировано 15 575 участников, в том числе 304 из России. Представлено 1209 устных и постерных докладов.

Ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета открыла лекция в рамках 47-й премии Claude Bernard – «Понимание фенотипов предиабета: основа для воздействия на прогрессирование диабета типа 2». С нею выступил Hans-Ulrich HÄRING (Германия). Основное внимание было уделено механизмам, приводящим к усилению инсулинорезистентности и ухудшению компенсаторной стимуляции секреции инсулина. Представлены также последние данные о нарушении секреции инсулина и чувствительности к нему у лиц в разных группах риска (генетическая предрасположенность, модель распределения жира, гепатокины). В частности, риск развития инсулинорезистентности определяют модели распределения жира и отложения эктопического жира в органах (метаболически здоровое и нездоровое ожирение). В результате отложения жира в печени секретируются гепатокины. При взаимодействии гепатокинов с другими тканями, такими как скелетная мускулатура и сосудистая стенка, развивается инсулинорезистентность. Гепатокин фетуин вызывает нарушение секреции инсулина, связанное с отложением жира в поджелудочной железе. Таким образом было продемонстрировано, что печень играет одну из ключевых ролей в патогенезе сахарного диабета (СД) типа 2. Физические нагрузки могут влиять на отложение жира в печени, однако не у всех пациентов. Была показана роль мозговой инсулинорезистентности в развитии ожирения и диабета. Один из воз-

можных способов ее предотвращения – строгий метаболический контроль во время беременности. В заключение выступления Н.-У. HÄRING отметил, что поиск эффективных методов лечения мозговой инсулинорезистентности, жировой болезни печени и поджелудочной железы продолжается. Для предотвращения СД типа 2 важно установить субфенотип. Если физические нагрузки неэффективны, необходима фармакотерапия, соответствующая фенотипу пациента. Stephen O'RAHILLY (Великобритания) в своем докладе «Метаболические заболевания: уроки генетики» в качестве одной из возможных причин развития диабета назвал генетически обусловленную неспособность бета-клеток вырабатывать достаточное количество инсулина в ответ на инсулинорезистентность. Существует мнение, что компенсаторная гиперинсулинемия (независимо от гипергликемии) может негативно влиять на яичники и печень, способствовать развитию атеросклероза. За 20 лет исследований установлено, что, в частности, нарушение сигнальных путей инсулина не приводит к развитию типичных метаболических нарушений. И наоборот, при липодистрофии развивается полный спектр нарушений, характерных для метаболического синдрома. В докладе отмечались молекулярные механизмы контроля энергетического баланса, действие инсулина в развитии этого феномена и важность адипоцитов. Работа S. O'Rahilly продемонстрировала, что дефект в одном гене может

стать причиной ожирения. Генетические дефекты приводят к нарушению механизмов формирования чувства голода и насыщения, как следствие, нарушается пищевое поведение. Таким образом была установлена связь между экстремальными и общими метаболическими фенотипами больных. В докладе Kenneth CUSI (США) «Концепция нового лечения в диабете и заболеваниях печени» отмечена частая ассоциация СД типа 2 с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) как у взрослых, так и у детей. НАЖБП – наиболее распространенное хроническое заболевание печени в развитых странах. В будущем она станет самой частой причиной трансплантации печени. НАЖБП характеризуется инсулинорезистентностью и накоплением триглицеридов в печени. Как следствие, повышается риск атерогенной дислипидемии, развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД типа 2. Наиболее тяжелая форма заболевания – неалкогольный стеатогепатит. Последний приводит к развитию фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Большинство пациентов с СД типа 2 и ожирением имеют НАЖБП, из них 40–50% страдают стеатогепатитом. К. Cusi рассказал аудитории о современных методах диагностики НАЖБП. Основным методом лечения НАЖБП на сегодняшний день является изменение образа жизни, однако ведется поиск и фармакологических агентов. Так, у пациентов без диабета показана эффективность витамина E и тиазолидиндионов (пиоглитазона).



Здравоохранение сегодня

В будущем пиоглитазон может быть включен в стандарты лечения больных СД типа 2, так как результаты представленного исследования (n = 101, длительность – три года) доказали его эффективность и безопасность у пациентов с предиабетом или СД типа 2 и НАЖБП.

Поскольку население мира стареет, много сообщений было посвящено управлению диабетом в пожилом возрасте. Melanie DAVIES (Великобритания) в докладе «Проблемы фармакотерапии в пожилом возрасте» подчеркнула необходимость учета сопутствующей патологии при лечении СД. Аспекты безопасности особенно важны у пожилых пациентов, которые являются функционально зависимыми от других или у которых очень низкая ожидаемая продолжительность жизни. Достижение строгих целевых параметров гликемического контроля для пожилых пациентов с СД, деменцией или выраженным поражением почек не имеет существенных преимуществ, при этом снижение частоты гипогликемий, особенно тяжелых, оказывается более важным. Повышение доступности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 позволит снять такие проблемы, как риск развития гипогликемии и увеличения массы тела у данной категории больных.

Johan ERIKSSON (Финляндия) поднял проблемы инсулинотерапии у пожилых пациентов. Выступающий отметил, что распространенность СД типа 2 в возрастной группе от 65 до 75 лет достигает около 25%. С учетом прогрессирующего характера течения заболевания многим больным для достижения целей лечения и повышения качества жизни потребуются назначение инсулина. К сожалению, исследований с участием больных СД этой возрастной группы проводится не так много – лица старше 75 лет редко включаются в рандомизированные клинические исследования. Тем не менее анализ данных свидетельствует, что инсулин назначается таким больным редко из-за слож-

ности и небезопасности этого вида лечения. Использование беспиковых аналогов инсулина длительного действия, например гларгина, детемира и деглудека, значительно облегчает переход на инсулинотерапию (одна инъекция в сутки), а также делает ее более безопасной. На конкретных клинических примерах докладчик продемонстрировал возможность использования прандиального инсулина в дополнение к базальному или готовых смесей. J. Eriksson подчеркнул, что принцип инсулинотерапии «Начинай с небольших доз, интенсифицируй медленно» особенно оправдан для пациентов пожилого возраста.

Matthias BLÜNER (Германия) в рамках 50-й премии Oscar Minkowski прочитал лекцию «Размер, место и клетки: значение жировой ткани при диабете и не только». Темы, связанные с ролью жировой ткани в развитии диабета, в последние годы становятся очень популярными. Ожирение – фактор риска развития не только СД типа 2, дислипидемии, НАЖБП, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, но и определенных видов рака. Однако индивидуальный риск определяется не только повышенной жировой массой («размер»). Следовательно, должны быть факторы, которые защищают пациентов с ожирением. Гетерогенность композиционного состава тела, распределения жира («место») и функции жировой ткани обуславливают вариабельность развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Дисфункция жировой ткани может быть инициирована ее неспособностью увеличить массу тела путем образования новых, «здоровых» адипоцитов. В результате активируются патологические механизмы: клеточная инсулинорезистентность, внутриклеточное накопление токсичных веществ, окислительный стресс, накопление висцерального (эктопического) жира, изменение клеточного матрикса, повышение числа иммунных клеток в жировой ткани, аутопсия и апоптоз, фиброз,



Участники конгресса

изменения в генах и экспрессия кодируемых белков («клетки»). Адипоциты увеличиваются в размерах и потенцируют сигналы (гормоны, цитокины, метаболиты), приводящие к провоспалительному, диабетогенному и атерогенному эффекту. Как следствие, развивается воспаление жировой ткани и происходит вторичное повреждение органов и тканей, таких как печень, мозг, эндокринные органы, эндотелий, скелетная мускулатура.

После открытия жировой ткани как активного эндокринного органа (20 лет назад) более 600 биоактивных факторов рассматриваются в качестве адипокинов. Они могут участвовать в регуляции аппетита, иммунного ответа, воспаления, метаболизма глюкозы и липидов, чувствительности к инсулину, развитию артериальной гипертензии и атеросклероза, формировании костной ткани, процессе роста и др. Дальнейшее изучение механизмов дисфункции жировой ткани может привести к появлению новых точек приложения в лечении СД типа 2, ожирения и других заболеваний.

Помимо устных и постерных докладов на конгрессе была представлена деятельность диабетических ассоциаций за прошедший год. Российская диабетическая федерация также представила результаты своей работы. ❁

Подготовил А.Ю. Майоров



Объявлены результаты исследования EMPA-REG OUTCOME



На сегодняшний день согласно результатам исследования EMPA-REG OUTCOME единственным препаратом для лечения сахарного диабета типа 2, который способен снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них, является Джардинс.

На протяжении нескольких лет мировое медицинское сообщество ожидало объявления результатов исследования EMPA-REG OUTCOME. Это долгосрочное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором приняло участие 7020 пациентов с сахарным диабетом типа 2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий из 42 стран. В среднем длительность наблюдения составила 3,1 года. Цель работы – оценить эффективность препарата Джардинс (10 или 25 мг один раз в день) по сравнению с эффективностью плацебо, принимаемых в дополнение к стандартной терапии. Последняя включала препараты, снижающие уровень глюкозы

в крови, и препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (антигипертензивные и снижающие уровень липидов). Спонсорами исследования выступили ведущие фармацевтические компании «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли».

Результаты исследования были представлены 18 сентября на 51-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (14–18 сентября 2015 г., Стокгольм). Медиапрезентацию открыл Глин ПАРКИН, старший вице-президент глобального медицинского подразделения «Берингер Ингельхайм», отметивший положительный опыт взаимодействия фармацевтических компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли».

Альянс «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли» создан в январе 2011 г. с целью разработки и создания препаратов для лечения сахарного диабета, а также объединения усилий фармацевтических компаний в поиске инновационных подходов к терапии, поскольку число больных ежегодно увеличивается. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня в мире насчитывается 387 млн страдающих сахарным диабетом, к 2035 г. их число увеличится до 592 млн. Ганс-Юрген ВЕРЛ, вице-президент глобального медицинского подразделения «Берингер Ингельхайм», представил портфолио препаратов компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли». Это препараты Джардинс (Jardiance®)



Медицинские новости



Г.-Ю. Верл



Д. Кендалл



Б. Зинман

и Синджарди¹ (Synjardy®), Тражента (Trajenta®) и Джентадуэто (Jentadueto®), Абасаглар² (Abasaglar®).

Дэвид КЕНДАЛЛ, вице-президент глобального медицинского подразделения «Эли Лилли», подвел итоги программы IntroDia. IntroDia – это опрос, проведенный компаниями «Берингер Ингельхайм», «ЭлиЛилли» совместно с Международной диабетической федерацией. Он был направлен на изучение первого диалога между пациентом с сахарным диабетом типа 2 и врачом и улучшение его качества в будущем. Всего опрошено 10 000 пациентов и 6700 врачей из 26 стран. Анализ результатов выявил три типа утверждений врача при первом общении с пациентом: приободряющее, соучастывающее, озадачивающее. Приободряющие и соучастывающие утверждения значительно влияли на качество следующих диалогов пациента и врача и способствовали повышению приверженности пациента лечению и самодисциплины.

Далее ведущий исследователь EMPA-REG OUTCOME Бернанд ЗИНМАН (руководитель Центра по изучению диабета, клиника Маун Синай, старший научный сотрудник Исследовательского института Люненфелд Таненбаум, профессор медицины, Университет г. Торонто, Канада) доложил собравшимся результаты проведенной работы. Так, на фоне приема эмпаглифлозина на 14% снизился риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта или инсульта. Эмпаглифлозин уменьшил сердечно-сосудистую смертность на 38%, общую – на 32%. Кроме того, количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности сократилось на 35%. Общий профиль безопасности препарата Джардинс соотносился с таковым в предыдущих исследованиях. Частота развития диабетического кетоацидоза составила не более 0,1% и была сравнимой во всех группах, получавших лечение.

Б. Зинман отметил, что результаты исследования будут особенно интересны для больных сахарным диабетом типа 2, у которых высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изменение бремени сердечно-сосудистых событий, включая уровень смертности, является основополагающим в лечении диабета (до сих пор ни один препарат не демонстрировал снижения смертности!). Установлено, что ожидаемая продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом типа 2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в среднем снижается на 12 лет, а около 50% смертей ассоциируются именно с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Джардинс сегодня является единственным препаратом для лечения сахарного диабета типа 2, который продемонстрировал способность снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровень смертности от них. 🌟

Подготовила А. Степаня

¹ Синджарди (Synjardy®) зарегистрирован в государствах – членах Европейского Союза и США и предназначен для пациентов с сахарным диабетом типа 2. Синджарди выпускается в виде таблеток, содержащих эмпаглифлозин и метформин.

² Абасаглар (Abasaglar®) зарегистрирован в государствах – членах Европейского Союза и Японии. Препарат предназначен для пациентов с сахарным диабетом типа 2. Абасаглар – это инсулин гларгин с такой же аминокислотной последовательностью, как и у препарата Лантус (Lantus®), производимого компанией «Санофи». В ходе исследования с участием пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 эффективность (снижение уровня гликированного гемоглобина, количества пациентов, достигших уровня гликированного гемоглобина менее 7%) и безопасность (количество случаев гипогликемии, побочные эффекты) Абасаглара оказались аналогичными эффективности и безопасности Лантуса (Lantus®).



Компания «АстраЗенека» о своей работе в области диабетологии

В рамках работы Европейской ассоциации изучения сахарного диабета – 2015 компания «АстраЗенека» представила портфолио препаратов для лечения сахарного диабета и данные проводимых ею исследований.

Компания «АстраЗенека» на 51-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), который проходил в Стокгольме с 14 по 18 сентября 2015 г., представила 54 абстракта. В одних содержалась информация об уже зарегистрированных в России препаратах для лечения сахарного диабета типа 2, включая Форсига (дапаглифлозин), Онглиза (саксаглиптин), Баета (эксенатид). В других сообщались результаты ранних стадий разработки и доклинических исследований, а также изучения новых механизмов и способов воздействия на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития сахарного диабета.

Элизабет БЬОРК, вице-президент глобального отдела разработки лекарственных средств, возглавляющая направление «Препараты для лечения сер-

дечно-сосудистых и метаболических заболеваний», отметила: «Разносторонний и глубокий характер исследовательских данных, которыми мы поделились в ходе EASD, свидетельствует об особом внимании нашей компании к задачам более быстрого достижения целей при лечении сахарного диабета, стоящим и перед врачами, и перед пациентами».

Участникам конгресса были представлены данные исследований:

- по изучению популяции пациентов, подходов к лечению и распространенности/заболеваемости сахарным диабетом типа 2 (Швеция);
- оценке снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и массы тела у пациентов с сахарным диабетом типа 2 при старте терапии с дапаглифлозина в стандартной практике на этапе первичного звена здравоохранения (Великобритания);
- сравнению безопасности ком-

бинированной терапии «саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин» и терапии этими же препаратами, но при условии их поэтапного добавления;

- сравнению проводимого лечения с лечением производными сульфонилмочевины и метформином у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 (Германия).

Компания также сообщила о результатах реальной клинической практики – об эффектах дапаглифлозина в отношении долгосрочного снижения уровня HbA1c и массы тела.

Кроме того, компания «АстраЗенека» поделилась исследовательскими данными:

- об эффектах комбинированной терапии саксаглиптином и дапаглифлозином на функцию бета-клеток и уровень инсулина;
- эффектах дапаглифлозина на секрецию глюкагона альфа-клетками мышей. ☺

Источник: www.astrazeneca.ru

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ☞ Только **НОВИНКИ**
- ☞ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- ☞ Ежедневное обновление
- ☞ Без регистрации
- ☞ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ☞ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ☞ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11-14 апреля 2016

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление конгресса** — создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Регистрация во время проведения конгресса — в холле первого этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация о конгрессе размещена на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ гинекология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ педиатрия (кардиология)
- ◆ педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы школы. По окончании школы выдается сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению «Организации», получают свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2016 года
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 руб. с учетом НДС

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ провизор
- ◆ стоматология

В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени.

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6-х курсов медицинских и фармацевтических вузов.

В студенческих работах допускается один соавтор-студент.

МОСКВА

www.chelovekilekarstvo.ru

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 5, офис 210. Тел./факс: +7 (499) 584 45 16





Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Роль коррекции состояния эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки при диабетической ретинопатии

М.Н. Колединцев, Р.А. Верзин

Адрес для переписки: Михаил Николаевич Колединцев, 1mnk@mail.ru

В статье рассмотрены эпидемиология, патогенез и основные направления лечения диабетической ретинопатии. Представлены данные об эффективности и безопасности применения сулодексид (Вессел Дуэ Ф) на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, глазное дно, лазерная коагуляция, сулодексид

Введение

Актуальность проблемы сахарного диабета (СД) и его осложнений не подвергается сомнению. Заболеванием страдает около 3–5% населения Земли, и число больных, несмотря на усилия медицинского сообщества, ежегодно увеличивается на 5–7% [1–3].

Диабетическая ретинопатия (ДР) является у 40–85% пациентов с СД. Заболевание характеризуется тяжелым прогрессирующим течением и часто приводит к инвалидизации [3, 4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ДР – одна из основных причин снижения зрения и слепоты среди взрослого населения [4, 5].

Медицинская и социальная значимость ДР определяется высокой распространенностью, ежегодным приростом числа больных, прогрессирующим снижением зрения, неудовлетворительными результатами проводимого лечения и неблагоприятным прогнозом.

Современное представление о патогенезе

В основе патогенеза ДР лежат различные механизмы. При этом большинство авторов выделяют широкий спектр обменных нарушений, обусловленных гипергликемией.

Повышение уровня глюкозы в крови приводит к глюкозотоксичности, проявляющейся как гликозилирование белков и клеточных мембран различных органов и тканей. Это ведет к нарушению их функции, а при длительном повышении глюкозы в крови – к развитию таких осложнений, как ретинопатия, полинейропатия, атеросклероз, нефропатия [5–8].

На сегодняшний день патогенез ранних проявлений ДР с позиции повреждения эндотелия описан достаточно подробно (рис. 1). Именно клетки эндотелия первыми принимают метаболический и гидравлический «удар» гипергликемии и дислипидемии [9]. Подвергаясь длительному воздействию гипер-

гликемии и дислипидемии, они начинают продуцировать факторы, ускоряющие процессы атерогенеза. Речь, в частности, идет о снижении синтеза эндотелиального фактора релаксации сосудов – оксида азота, повышении секреции сосудосуживающего фактора – эндотелина 1, активации экспрессии молекул адгезии, усилении агрегации тромбоцитов, окислительного стресса, пролиферации гладкомышечных клеток.

Одновременно происходит неферментативное гликозилирование белков, что приводит к утолщению сосудистой стенки, ее деформации, снижению эластичности и повышению проницаемости [7, 9].

Нарушение функции эндотелия и базальной мембраны сосудов обуславливает основные патологические эффекты, определяющие изменения глазного дна при ДР [5, 9, 10].

Одним из первых проявляется нарушение транскапиллярного транспорта. Как следствие, развивается ишемия сетчатки.

Наблюдается также повышение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к появлению экссудатов и геморрагиям.

Снижение эластичности сосудистой стенки способствует микроаневризму и, как следствие, геморрагиям.

В результате спазмирования или расширения сосудов происходит



их деформация и усугубляется ишемия. Повышенная адгезия тромбоцитов приводит к тромбозам.

При непролиферативной стадии ДР на глазном дне выявляются микроаневризмы, микрогеморрагии, экссудативные очаги, препролиферативной – сосудистые аномалии, множественные геморрагии и экссудаты, ишемические зоны сетчатки.

Лечение

В настоящее время выделяют три основных направления в лечении ДР:

- ✓ коррекция системных нарушений, обусловленных СД (гликемии, липидного профиля, артериального давления);
- ✓ хирургическое (в первую очередь лазерная коагуляция), направленное на профилактику и устранение проявлений ДР;
- ✓ медикаментозное, направленное на коррекцию метаболических и гемодинамических нарушений сетчатки.

Согласно рекомендациям ВОЗ единственный эффективный способ предотвращения слепоты, обусловленной СД, – лазерная коагуляция сетчатки [4, 5].

Вессел Дуэ Ф

Коррекция состояния эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки представляется одним из наиболее перспективных направлений профилактики и терапии ДР на ранней стадии.

В патогенезе ранних стадий ДР важное значение отводится нарушению синтеза гепарансульфата – гликозаминогликана (ГАГ), входящего в состав базальной мембраны и образующего активный поверхностный слой клеток эндотелия сетчатки. Снижение синтеза ГАГ приводит к дисфункции эндотелия и базальной мембраны сосудов сетчатки, что и обуславливает изменения глазного дна.

При восполнении дефицита ГАГ на ранних стадиях заболевания возможно восстановление нормальной проницаемости сосудистой стенки и предотвращение развития ее структурно-функциональных нарушений [1, 9].

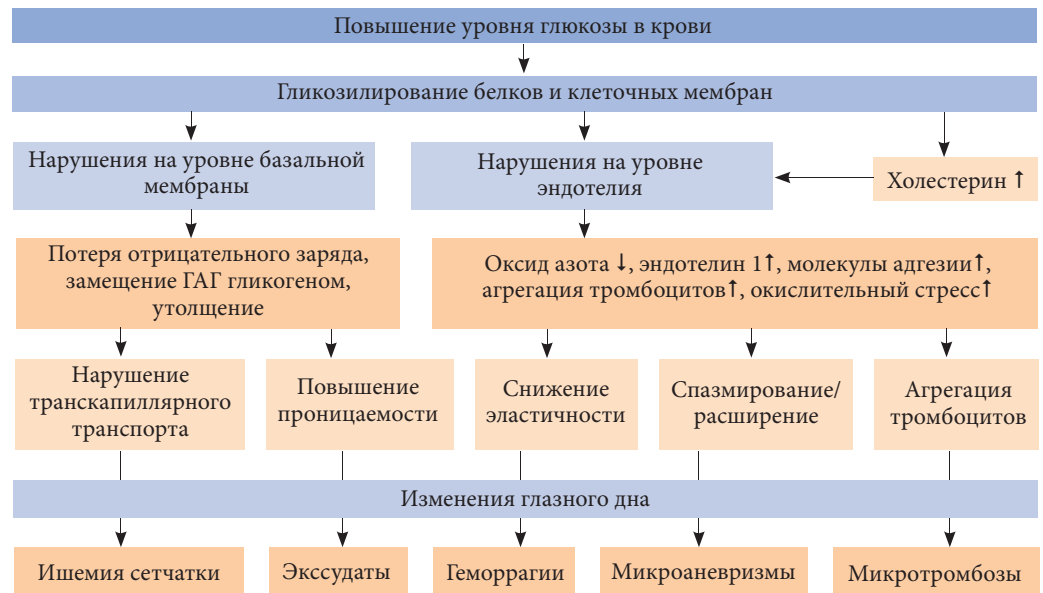


Рис. 1. Патогенез ранних проявлений ДР

В последние годы появились данные о применении при ДР одного из препаратов группы ГАГ – сулодексида (Вессел Дуэ Ф, компания «Альфа Вассерманн»). Препарат состоит из двух компонентов: гепариноподобной фракции (80%) и дерматановой (20%) [9, 11–14]. Сулодексид оказывает комплексное воздействие:

- ✓ ангиопротективное – восстанавливает электрический заряд базальной мембраны и целостность сосудистой стенки;
 - ✓ антитромботическое – подавляет активированный фактор Ха, тромбин, стимулирует синтез и секрецию простагландина I₂, снижает уровень фибриногена;
 - ✓ профибринолитическое – активирует секрецию тканевого активатора плазминогена и уменьшает уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена I;
 - ✓ антикоагуляционное.
- Фармакологические эффекты сулодексида и наличие успешного опыта

применения у пациентов с диабетической нефропатией (значительное снижение альбуминурии за счет восстановления целостности сосудов клубочкового аппарата почек) [8, 15, 16] позволили предположить целесообразность использования препарата при ДР (см. таблицу).

Впервые для лечения ДР сулодексид был применен в 2000 г. [11]. F. Rubbi и соавт. в многоцентровом исследовании с участием больных СД типов 1 и 2 и непролиферативной ДР показали достоверное уменьшение количества твердых экссудатов ($p=0,0004$), интравитреальных микрососудистых аномалий ($p=0,007$) и микрогеморрагий ($p=0,02$) после курса лечения сулодексидом. Полученные результаты авторы объясняли положительным влиянием сулодексида на состояние базальной мембраны и эндотелия ретинальных микрососудов.

В исследовании И.М. Ищенко и Т.М. Миленковой оценивалась клиническая эффективность суло-

Таблица. Режим приема Вессел Дуэ Ф в зависимости от стадии ДР

Стадия	Схема приема		Длительность приема
	первый этап терапии	второй этап терапии	
Непролиферативная	Ампулы 600 ЛЕ/сут в течение 14 дней (в/м)	Две капсулы (500 ЛЕ/сут) в течение 30 дней	1,5 месяца
Препролиферативная	Ампулы 600 ЛЕ/сут в течение 10 дней (в/м)	Две капсулы (500 ЛЕ/сут) в течение 90 дней	3 месяца



дексиды в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки на начальных стадиях ДР [12].

Под наблюдением находился 191 пациент с непролиферативной и пре-пролиферативной ДР. Сулодексид в виде монотерапии применяли при непролиферативной ДР, в комбинации с лазерной коагуляцией – при непролиферативной и препролиферативной ДР. Курс лечения начинали с внутримышечных инъекций Вессел Дуэ Ф (ежедневно в течение 14 дней), затем пациентов переводили на пероральный прием препарата (два раза в день в течение 30 дней). Длительность наблюдения – два года.

В группе Вессел Дуэ Ф количество пациентов с улучшением состояния сосудов сетчатки было почти в четыре раза больше, чем в контрольной группе (17,4 против 4,4%) (рис. 2). Еще более выраженный эффект получен при применении Вессел Дуэ Ф в комплексе с лазерной коагуляцией: количество пациентов с улучшением состояния сосудов сетчатки в этой группе было почти в пять раз больше, чем в контрольной (рис. 2).

Авторы сделали вывод: терапия сулодексидом оказывает стойкий (при повторении курса лечения) положительный эффект при ДР.

Еще одно исследование в отношении пациентов с пролиферативной ДР, которым планировалось проведение панретинальной лазерной коагуляции сетчатки и лечение сулодексидом по поводу диабетической нефропатии, было проведено Ф.Е. Шадричевым [13].

Препарат применяли по следующей схеме: 600 липопротеинлипазных

единиц (ЛЕ) внутримышечно один раз в сутки в течение десяти дней, затем по 500 ЛЕ перорально (две капсулы) один раз в сутки в течение 90 дней.

Установлено, что использование сулодексида в комплексном лечении диабетической нефропатии достоверно не увеличивало риск внутриглазных (преретинальных и витреальных) кровоизлияний при выполнении панретинальной лазерной коагуляции сетчатки даже у пациентов с пролиферативной ДР. Н.А. Гаврилова и О.Е. Тищенко изучали влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у 37 пациентов с непролиферативной и препролиферативной ДР [9]. Для оценки функционального состояния эндотелия определяли уровни эндотелиальных факторов (sVCAM, эндотелина, оксида азота, фибринолитической активности сосудистой стенки, гликопротеина) в сыворотке или плазме крови до и после лечения. Режим применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф): первые 14 дней внутримышечно по 2 мл (600 ЛЕ), далее – по две капсулы (500 ЛЕ) в сутки в течение 30 дней.

Исходный уровень эндотелиальных факторов у всех пациентов был достоверно изменен, что подтверждало дисфункцию эндотелия, связанную с его альтерацией при ДР. Анализ результатов исследования эндотелиальных факторов после курса терапии Вессел Дуэ Ф свидетельствовал о нормализации функции эндотелия при всех стадиях ДР вследствие кор-

рекции выработки вазоактивных факторов (эндотелина, оксида азота) и стимуляции фибринолитической активности сосудистой стенки.

Отсутствие достоверных изменений коагуляционного звена системного гемостатического потенциала подтвердило минимальный риск осложнений со стороны системы гемостаза.

Через месяц после лечения оценка функционального состояния сетчатки с помощью регистрации электроретинограммы показала повышение биоэлектрической активности процессов в наружных слоях сетчатки у всех пациентов. Полученный результат сохранялся в течение четырех – шести месяцев, что свидетельствовало об улучшении функциональной активности сетчатки. Цифровой анализ состояния сосудов глазного дна через два-три месяца после лечения показал уменьшение амплитуды, частоты и извилистости толщины артериол. Это подтвердило регресс сосудистой патологии. Авторами был сделан вывод о целесообразности применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф) у пациентов с непролиферативной и препролиферативной ДР.

Интерес представляют результаты исследования DRESS, завершено в 2014 г. [17]. DRESS – рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование, целью которого стала оценка влияния сулодексида на состояние глазного дна у пациентов с непролифера-

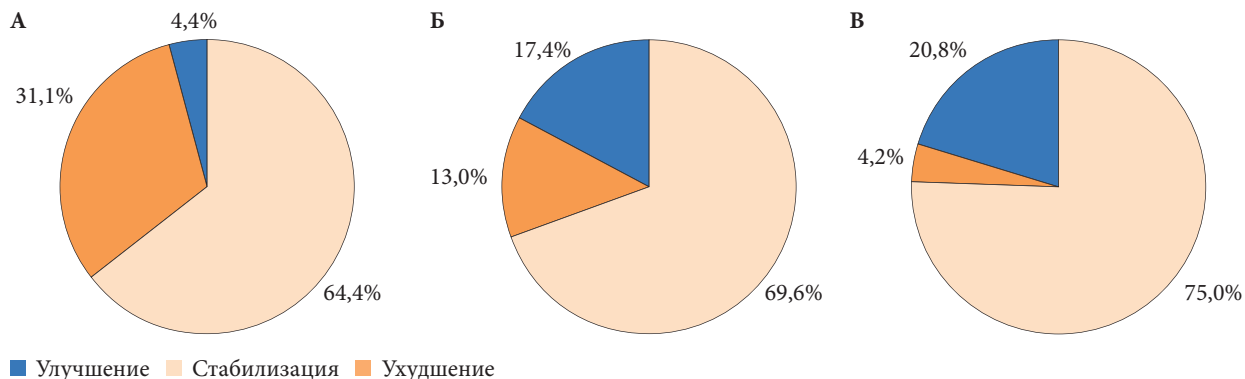


Рис. 2. Отдаленные результаты применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф) при ДР (А – контрольная группа, Б – группа Вессел Дуэ Ф, В – группа Вессел Дуэ Ф + лазерная коагуляция)

эндокринология



тивной ДР. В исследовании участвовало 130 пациентов.

В течение 12 месяцев больные перорально получали сулодексид (500 ЛЕ в сутки) или плацебо.

Основная контрольная точка исследования – регресс твердых экссудатов, оцениваемый как снижение степени твердых экссудатов по крайней мере на две ступени по шкале ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) при фотографировании глазного дна.

Результаты показали, что по окончании 12 месяцев лечения рег-

ресс твердых экссудатов сетчатки в группе пациентов, получавших сулодексид, был достоверно выше, чем в группе плацебо (39,0 против 19,3%, $p = 0,005$). Был сделан вывод: терапия сулодексидом улучшает состояние глазного дна при непролиферативной ДР. Было также отмечено, что количество и степень выраженности побочных эффектов в группе сулодексида были сравнимы с таковыми в группе плацебо, что подтверждает высокий профиль безопасности препарата.

Заключение

Успешное лечение ДР – сложная задача. Для ее решения требуется воздействие на различные звенья патогенеза. Одним из важных направлений терапии ДР на ранних стадиях должна стать коррекция состояния эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки.

Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о том, что применение Вессел Дуэ Ф открывает новые возможности в лечении ДР и позволяет улучшить прогноз заболевания. ❁

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М., 2001.
2. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М.: Берг, 1998.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. Руководство для врачей. М., 2000.
4. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия // Поздние осложнения сахарного диабета 2-го типа. Клиника, диагностика, врачебная тактика. СПб., 2000. С. 27–40.
5. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия // Офтальмология – 2006. Клинические рекомендации / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 139–163.
6. Strojil J. Sulodexid // Remedia. 2006. Vol. 16. P. 376–381.
7. Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial integrity, soluble adhesion molecules and platelet markers in type 1 diabetes mellitus // Diabet. Med. 1998. Vol. 15. № 8. P. 634–642.
8. Воронцов А.В., Дедов И.И., Шестакова М.В. Гликозаминогликаны в терапии диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии. 1996. № 5. С. 14–18.
9. Гаврилова Н.А., Тищенко О.Е. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетической ретинопатией // Сахарный диабет. 2011. № 2. С. 66–68.
10. Гаврилова Н.А., Шпак А.А., Шилкин Г.А. и др. Метод диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии // Окулист. 2003. № 10. С. 22–23.
11. Rubbi F., Caramazza R., Boccia S. et al. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy // Minerva Cardioangiolog. 2000. Vol. 48. Suppl. 1. P. 81–82.
12. Ищенко И.М., Миленская Т.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией // Эндокринология. 2009. № 3. С. 82–86.
13. Шадричев Ф.Е. Влияние терапии диабетической нефропатии препаратом «Вессел Дуэ Ф» (сулодексид) на риск внутриглазных кровоизлияний у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 2. С. 51–55.
14. Керимов К.Т., Шахмалиева А.М. Влияние сулодексида на течение непролиферативной диабетической ретинопатии // TIBB Jurnalı Azerbaijan. 2002. № 1. С. 72–76.
15. Залевская А.Г., Астамировва Х.С., Карпова И.А., Попова С.Г. Опыт применения сулодексида в терапии диабетической нефропатии // Терапевтический архив. 1998. Т. 70. № 3. С. 71–74.
16. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Применение сулодексида (Вессел Дуэ Ф) в комплексной терапии больных сахарным диабетом, осложненным нарушением магистрального кровотока в ногах // Фарматека. 2005. № 12. С. 1–4.
17. Song J.H., Chin H.S., Kwon O.W. et al. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS) // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015. Vol. 253. № 6. P. 829–837.

A Role of Correcting State of Endothelium and Basement Membrane of Vascular Wall in Diabetic Retinopathy

M.N. Koledintsev, R.A. Verzin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Mikhail Nikolayevich Koledintsev, 1mnk@mail.ru

Here we discuss epidemiology, pathogenesis and main therapeutic directions of diabetic retinopathy. The data on efficacy and safety of sulodexide (Vessel Due F) at early stage of disease.

Key words: diabetic retinopathy, eye ground, laser photocoagulation, sulodexide

эндокринология



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Препараты сульфонилмочевины: эффективное лечение сахарного диабета типа 2

Е.В. Бирюкова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

В настоящее время возможности контроля гипергликемии стремительно расширяются. Как следствие, появляется возможность выбора наиболее оптимального препарата и рациональной схемы сахароснижающей терапии для конкретного больного. В статье рассмотрены механизмы действия, эффективность и безопасность одного из представителей класса препаратов сульфонилмочевины – Диабетона МВ как в составе моно-, так и комбинированной терапии. Представлены данные о его антиатерогенном действии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, гипергликемия, гипогликемия, сосудистые осложнения, Диабетон МВ

Стремительное распространение сахарного диабета (СД) типа 2 наносит значительный медико-социальный и экономический урон [1, 2]. По данным регистра, в России в 2015 г. число больных СД составило 4,04 млн (типа 1 – 340 тыс., типа 2 – 3,7 млн) [3]. С учетом скрытого течения СД типа 2 истинная его распространенность гораздо выше – в три-четыре раза.

СД типа 2 – многофакторное заболевание. Его ассоциируют с многочисленными метаболическими нарушениями. Кроме того, СД типа 2 относится к факторам высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза, что приводит к смерти в 60–75% случаев [1, 4, 5].

Основной причиной микрососудистых осложнений является хроническая гипергликемия (рис. 1) [6–8]. Макрососудистые осложнения, как правило, ассоциированы и с другими весомыми факторами, такими как ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипер-

тензия, дислипидемия, альбуминурия. В сочетании с гипергликемией они значительно ухудшают сердечно-сосудистый прогноз и требуют своевременного вмешательства [9–11].

В настоящее время собрана большая доказательная база в отношении эффективности многофакторного подхода к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у больных СД [4, 12]. Результаты крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований и мета-анализов послужили платформой для разработки современных алгоритмов ведения таких пациентов. Особое внимание в них уделяется профилактике развития и прогрессирования осложнений заболевания: достижению целевого уровня гликемии, липидов, контроля артериального давления и массы тела [3, 13].

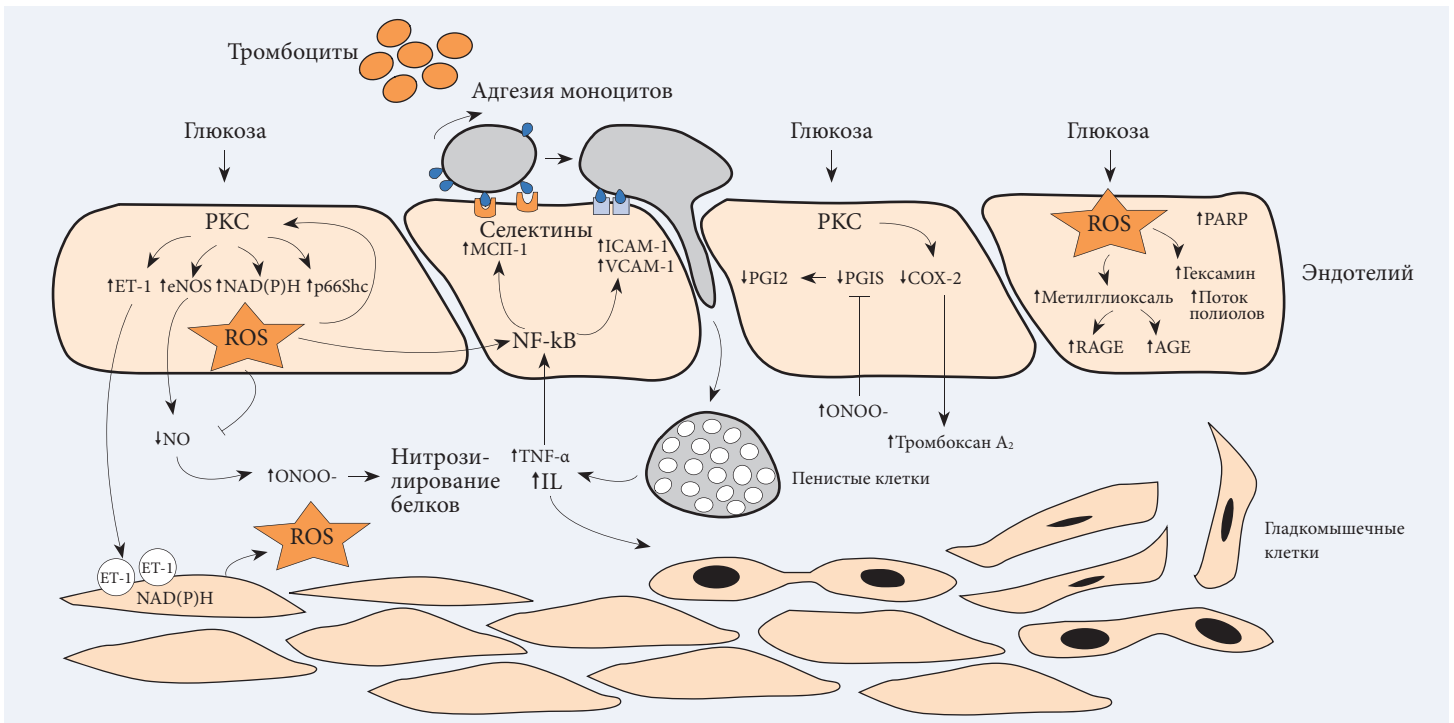
Учитывая преждевременную инвалидизацию и высокую смертность среди пациентов с СД типа 2 из-за

сосудистых осложнений, частоту которых можно существенно сократить за счет достижения гликемии, близкой к нормальному уровню, чрезвычайно важным считается эффективный контроль последней [14–16]. Он достигается назначением препаратов, влияющих на основные патогенетические механизмы данного нарушения [3, 17, 18].

Существующие рекомендации по ведению пациентов с СД типа 2 уже не дают жестких указаний о применении тех или иных классов сахароснижающих препаратов как на старте лечения, так и в случае его интенсификации [3, 13]. Перед клиницистами встает вопрос выбора оптимальной схемы лечения для каждого конкретного пациента, препарата и времени перехода на следующий этап терапии, если контроль гликемии на предшествующем этапе оказался неудовлетворительным. При этом учитываются особенности течения заболевания, исходное состояние углеводного обмена, ответ на медикаментозную терапию.

Риск развития патологии сердца и сосудов также повышает гипогликемия – пусковой фактор активации системы контринсулярной защиты [19, 20]. В этой связи при выборе сахароснижающего препарата следует помнить, что возраст, патология почек и печени увеличивают риск ее развития [18, 19].

Сегодня трудно представить сахароснижающую терапию без препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), широкое клиническое применение которых началось еще в 50-х гг. прошлого столетия.



Примечание. PKC (protein kinase C) – протеинкиназа C, ET-1 (endothelin 1) – эндотелин 1, NAD(P)H (nicotinamide adenine dinucleotide (P)H) – восстановленная форма никотинамиддениндинуклеотидфосфата, p66Shc – белок-адаптор, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – моноцитарный хемотаксический белок 1, NO – оксид азота, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1, VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule 1) – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1, PGI₂ (prostaglandin I₂, prostacyclin) – простаглицлин, PGIS – простаглицлинсинтаза, COX-2 (cyclooxygenase 2) – циклооксигеназа 2, ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода, AGE (advanced glycation endproducts) – конечные продукты гликозилирования, RAGE (receptor for advanced glycation end products) – рецептор AGE, TNF-α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли альфа, IL (interleukin) – интерлейкин, ONOO⁻ – супероксидный анион, NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – ядерный фактор «каппа-би».

Рис. 1. Гипергликемия инициирует механизмы повреждения сосудов

ПСМ относятся к группе секретогогов. Данные препараты стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, особенно в присутствии глюкозы [17]. Наличие в островках Лангерганса достаточного количества функционально активных бета-клеток служит основой для проявления их фармакологического эффекта. Изучение ПСМ показало, что, несмотря на общий механизм действия, каждый из представителей этого класса имеет фармакокинетические, фармакодинамические особенности и дополнительные эффекты, которые необходимо принимать во внимание.

ПСМ отличает выраженный сахароснижающий эффект (уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) уменьшается примерно на 1,5–2%). Наиболее частым побочным действием является гипогликемия [21]. Следует отметить,

что гипогликемию может вызвать любой ПСМ, хотя и с разной долей вероятности.

При выборе того или иного ПСМ необходимо основываться на оценке соотношения эффективности и безопасности, путей метаболизма и выведения и доступности его для пациента [17]. Каждый представитель данного класса препаратов может быть более или менее предпочтительным в определенной клинической ситуации [22–25].

Одним из наиболее эффективных ПСМ является гликлазид МВ (Диабетон МВ). Исследование ADVANCE доказало возможность длительного и безопасного применения Диабетона МВ для лечения СД типа 2 и предупреждения его осложнений [26]. Важно отметить, что в рамках исследования изучалось влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД типа 2 не только интенсивных режи-

мов сахароснижающей терапии, но и гипотензивной (периндоприл с индапамидом в фиксированной комбинации – Нолипрел). В работе участвовало 11 140 больных СД типа 2 из разных стран мира, в том числе из России. Это были пациенты с длительным течением заболевания (в среднем более 8 лет), имеющие факторы высокого сердечно-сосудистого риска. Участников рандомизировали в группы стандартного (HbA_{1c} = 7,5–8%) и интенсивного контроля гликемии (HbA_{1c} < 6,5%). В группе интенсивного контроля (терапия основывалась на применении Диабетона МВ) уровень HbA_{1c} снижался постепенно – в среднем до 6,5%. При этом достигнутые к концу первого года лечения показатели удерживались в течение пяти лет. У пациентов в группе стандартного лечения уровень HbA_{1c} в среднем составил 7,3%. Различия между группами – 0,67% (p < 0,0001).



Важно и то, что режим интенсивного контроля гликемии способствовал достижению целевых значений HbA1c у гораздо большего числа пациентов (табл. 1).

Результаты ADVANCE продемонстрировали, что ПСМ могут снижать сердечно-сосудистый риск у больных СД типа 2 [17, 27]. Стратегия достижения гликемического контроля, предложенная в исследовании ADVANCE и основанная на применении Диабетона МВ, ассоциировалась с очень низкой частотой эпизодов гипогликемии. Безусловно, гипогликемии затрудняют достижение контроля гликемии, способствуют клинической инертности. Повторяющиеся гликемии снижают возможность их своевременного распознавания и соответственно принятия необходимых мер [5, 20].

Поскольку СД типа 2 – прогрессирующее заболевание, доза гликла-

зида МВ титровалась до достижения необходимого эффекта. В итоге 70% больных получили по 120 мг препарата в сутки [26]. Эти данные свидетельствуют о важности увеличения дозы Диабетона МВ для проявления полного спектра эффективности препарата. В то же время число гипогликемий было в четыре раза меньше, чем в исследовании UKPDS (несмотря на более низкий уровень HbA1c, достигнутый пациентами группы интенсивного контроля в исследовании ADVANCE). Следует отметить, что в исследовании UKPDS были включены пациенты с впервые диагностированным СД типа 2 без диабетических осложнений, в то время как участники исследования ADVANCE имели длительный стаж заболевания, различные сосудистые осложнения и, как следствие, высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2) [16, 26].

Считается, что инкретиновая терапия характеризуется низким риском гипогликемий. Результаты сравнительных исследований показывают, что частота гипогликемических эпизодов была меньше на фоне приема гликлазида МВ, чем на фоне приема других ПСМ (глибенкламида, глимепирида), и такой же, как при применении ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) – ситаглиптина (рис. 2) [28, 29].

Оптимальная переносимость и безопасность гликлазида МВ во многом объясняется высокой обратимостью его связывания с рецептором на поверхности бета-клетки (субъединицами аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов). При низкой обратимости связывания ПСМ с рецептором (например, у глибенкламида) отмечается пролонгированная эндогенная секреция инсулина, которая может обуславливать высокий риск развития гипогликемии, увеличение массы тела, снижение функциональной активности бета-клеток [17, 21].

Исследование ADVANCE продемонстрировало, что длительное применение Диабетона МВ улучшает отдаленные исходы СД типа 2 [26]. В частности, риск развития микро- и макрососудистых осложнений снизился на 10% ($p < 0,013$), нефропатии – на 21% ($p < 0,006$), макроальбуминурии – на 30% ($p < 0,001$) (рис. 3). Кроме того, уменьшился риск сердечно-сосудистой смерти на 12% ($p < 0,12$) и общей смерти на 7% ($p < 0,28$).

Благодаря полученным результатам спектр показаний к применению Диабетона МВ расширился. Диабетон МВ стал первым и единственным сахароснижающим препаратом, для которого зарегистрировано показание: «предупреждение осложнений СД типа 2: уменьшение риска развития макро- и микрососудистых осложнений, в частности новых случаев или прогрессирования нефропатии у пациентов».

Необходимо также отметить ренопротективный эффект Диабетона МВ. Так, в группе интенсивного контроля гликемии (Диабетона МВ) регрессия нефропатии как мини-

Таблица 1. Пациенты с СД типа 2, достигшие целевых значений HbA1c на момент завершения исследования ADVANCE, %

Целевой уровень HbA1c	Группа интенсивного лечения (n = 4499)	Группа стандартного лечения (n = 4372)
≤ 7	81,1	50,2
≤ 6,5	64,9	28,8
≤ 6	21,3	8,4

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследований UKPDS и ADVANCE

Критерии сравнения	UKPDS	ADVANCE
Число пациентов	4209	11 140
Средний возраст на момент включения в исследование, лет	53	66
Средняя длительность СД на момент включения в исследование, лет	0	8,5
Средняя длительность исследования, лет	~10	5
HbA1c исходно, %	7,1	7,5
HbA1c по завершении исследования (интенсивный контроль vs стандартного), %	7,9/7,0	6,5/7,3
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	0	32

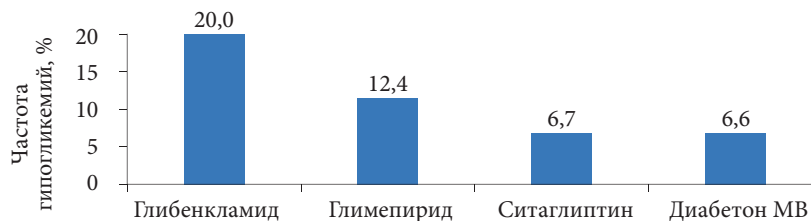


Рис. 2. Профиль безопасности разных ПСМ по сравнению с ситаглиптином

эндокринология

10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

ДИАБЕТОН® МВ 60

Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ Впервые выявленный диабет²
- ➔ Диабет, не контролируемый метформином²
- ➔ Уникальная защита почек¹ на протяжении длительного времени



На правах рекламы

Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приёма внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемодинамические эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложнений сахарного диабета:* снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутаноном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гиповидулярная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один приём. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутанол, Этианол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

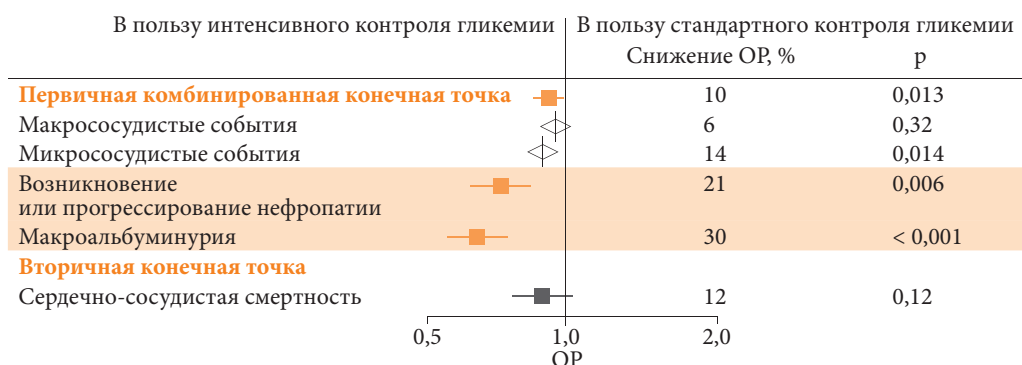
¹ Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервь Индастри», Франция. 000 «Сердикс», Россия





Примечание. ОР – отношение рисков.

Рис. 3. Снижение частоты развития и прогрессирования микрососудистых осложнений в результате достижения целевого уровня HbA1c

мум на одну стадию отмечалась у 62% пациентов [26].

Установлено, что Диабетон МВ воздействует на патогенетические механизмы сосудистых осложнений [6, 11, 30]. В химической структуре гликлазида МВ присутствует азобиликлооктановая группа. Это объясняет его антиоксидантный и вазопротекторный эффекты, не зависящие от сахароснижающего эффекта [23, 24]. Препарат уменьшает выраженность оксидативного стресса и агрегацию тромбоцитов. В терапевтических концентрациях Диабетон МВ увеличивает время между воздействием прооксидантов на липопротеины низкой плотности и началом окисления, то есть препятствует окислению последних. Необходимо подчеркнуть, что описанный эффект не воссоздается другими ПСМ.

Сказанное свидетельствует об антиатерогенном действии препарата, что очень важно для больных СД типа 2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших сердечно-сосудистое событие, а также с факторами риска развития таковых.

Поскольку пациенты с СД типа 2 должны принимать сахароснижающие препараты пожизненно, не менее важен их долгосрочный

профиль безопасности и эффективность. Результаты наблюдательной фазы ADVANCE-ON свидетельствуют, что интенсивный контроль гликемии (основа – Диабетон МВ) в долгосрочной перспективе не снижает и не увеличивает частоту смертей от любых причин, а также не влияет на макрососудистые осложнения. Однако эти данные отличаются от данных долгосрочного наблюдения в исследовании UKPDS. Возможная причина – критерии отбора участников. В частности, пациенты в UKPDS были значительно моложе и имели небольшой стаж диабета по сравнению с пациентами в ADVANCE (табл. 2).

В наблюдательной фазе ADVANCE-ON были получены доказательства значительного сокращения случаев развития терминальной стадии хронической болезни почек в долгосрочной перспективе в результате интенсивного контроля гликемии. Интерес представляют также результаты наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности терапии Диабетон МВ – DIAMOND [31]. В нее было включено 394 пациента с неэффективным контролем СД типа 2 на фоне диеты или терапии одним пероральным сахароснижающим препаратом (метформин, глита-

зоном, ингибитором ДПП-4, акарбозой, глинидом или ПСМ (кроме Диабетона МВ)). Пациенты переводились на Диабетон МВ с продолжением или отменой предшествующей терапии (если ранее пациент принимал препарат из группы секреториков). В последнем случае Диабетон МВ назначался в дозе, эквивалентной дозе ранее принимаемого препарата (например, две таблетки Манинилы 3,5 мг равны двум таблеткам Диабетона МВ, Амарил 1 и 2 мг – 30 и 60 мг Диабетона МВ соответственно). Средний возраст пациентов составил $59,0 \pm 9,2$ года, уровень HbA1c – $8,4 \pm 0,9\%$, гликемии натощак – $9,0 \pm 1,9$ ммоль/л. Через шесть месяцев лечения Диабетон МВ в монотерапии и комбинации с другими препаратами у 30 и 70% пациентов соответственно целевого уровня HbA1c < 7% достигли 64,7% больных, причем у каждого третьего он был менее 6,5%. Применение Диабетона МВ сопровождалось снижением количества пациентов как с микроальбинурией (с 29,19 до 22,59%), так и с протеинурией (с 5,08 до 3,30%). Об оптимальной эффективности и безопасности свидетельствовала низкая частота эпизодов гипогликемии при значимом снижении уровня HbA1c (на 1,6%) и небольшом снижении массы тела.

Таким образом, СД типа 2 в настоящее время является серьезной проблемой. Несмотря на прилагаемые усилия, многие пациенты не достигают целевых показателей гликемии. Один из возможных путей решения – индивидуализация лечения. Диабетон МВ может рассматриваться не только как эффективный и безопасный сахароснижающий препарат, но и как средство профилактики диабетических осложнений, что обеспечивает его востребованность в клинической практике. ³⁵

Литература

1. Bartnik M., Rydén L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25. № 21. P. 1880–1890.
2. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimme P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes Res. Clin. Pract. 2010. Vol. 87. № 1. P. 4–14.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. М., 2015.



4. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. 2004. № 1. С. 36–40.
5. Sobel B.E. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus // Am. J. Med. 2007. Vol. 120. № 9. Suppl. 2. P. S3–11.
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
7. Milicevic Z., Raz I., Beattie S.D. et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S155–S160.
8. Saely C.H., Drexel H., Sourij H. et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study // Atherosclerosis. 2008. Vol. 199. № 2. P. 317–322.
9. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 6. P. 1260–1266.
10. Boucher J.L., Hurrell D.G. Cardiovascular disease and diabetes // Diabetes Spectrum. 2008. Vol. 21. № 3. P. 154–155.
11. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view // Biomedical Research. 2010. Vol. 21. № 2. P. 147–155.
12. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 31. P. 2436–2443.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 1. P. S11–S66.
14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
15. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
16. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
17. Kimmel B., Inzucchi E.M. Oral agents for type 2 diabetes: an Update // Clin. Diabetes. 2005. Vol. 23. № 2. P. 64–76.
18. Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities // Pharmacotherapy. 2008. Vol. 28. № 2. P. 193–206.
19. Lubowsky N.D., Siegel R., Pittas A.G. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD // Am. J. Kidney Dis. 2007. Vol. 50. № 5. P. 865–879.
20. Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Kitabchi A.E. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // Metabolism. 2011. Vol. 60. № 1. P. 1–23.
21. Ashcroft F. Mechanisms of the glycaemic effects of sulphonylureas // Horm. Metab. Res. 1996. Vol. 28. № 9. P. 456–463.
22. Gribble F.M., Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions // J. Diabetes Complications. 2003. Vol. 17. № 2. Suppl. P. 11–15.
23. Katakami N., Yamasaki Y., Hayashi-Okano R. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes // Diabetologia. 2004. Vol. 47. № 11. P. 1906–1913.
24. Jennings P.E. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control // Metabolism. 2000. Vol. 49. № 10. Suppl. 2. P. 17–20.
25. Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // Cardiovasc. Drugs Ther. 2004. Vol. 18. № 2. P. 113–119.
26. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S.N. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2072.
27. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 15. P. 1900–1908.
28. Aravind S.R., Ismail S.B., Balamurugan R. et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 8. P. 1289–1296.
29. Al Sifri S., Basiouny A., Echtay A. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.
30. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
31. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 90–96.

Sulphonylureas: Efficient Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Ye.V. Biryukova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

Currently, opportunities for controlling hyperglycemia have been progressively expanding. As a consequence, there appears a possibility for choosing the most optimal drug and rational regimen for anti-hyperglycemic therapy in an individual patient. A mechanism of action, efficacy and safety of Diabeton MB as one of sulphonylureas applied as a mono- and combination therapy are discussed. In addition, its antiatherogenic effects as considered as well.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, hypoglycemia, vascular complications, Diabeton MB

Эндокринология



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета

И.А. Строков, А.С. Фокина, А.В. Зиллов

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Строков, strigoral@mail.ru

В статье рассмотрены основные эффекты Актовегина, а также возможности его применения в лечении неврологических осложнений сахарного диабета, в частности диабетической полинейропатии и энцефалопатии.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, диабетическая энцефалопатия, метаболизм глюкозы, оксидантный стресс, Актовегин

Актовегин относится к биологическим препаратам. Это высокоочищенный гемодиализат крови телят, получаемый методом двойной ультрафильтрации. В состав препарата входят более 200 низкомолекулярных соединений (весом менее 5000 дальтон), что исключает развитие прионных болезней, например болезни Крейтцфельда – Якоба, при внутривенном введении. Кроме того, технология получения Актовегина исключает наличие белковых компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами.

Препарат представляет собой смесь неорганических (электролиты – натрий, калий, кальций, магний, хлориды, соединения азота) и органических (ацетат, лактат, аминокислоты, нуклеози-

ды, гликофинголипиды, инозитолфосфоолигосахариды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты) веществ.

Особенности производства и механизмы действия Актовегина детально обсуждаются в ряде обзоров, один из которых посвящен почти полувековой истории препарата [1, 2].

Точные данные о фармакокинетике Актовегина отсутствуют, так как это многокомпонентный препарат и в его состав входят вещества, исходно содержащиеся в организме человека.

Установлено, что Актовегин обладает плейотропным действием. Одни эффекты органонеспецифические, другие – дозозависимые. Считается, что инсулиноподобный эффект Актовегина и сти-

муляция метаболизма глюкозы связаны с инозитолфосфоолигосахаридами. Актовегин активизирует транспорт глюкозы внутрь клетки посредством глюкозных транспортеров 1 и 4, не взаимодействуя при этом с рецепторами к инсулину, что важно для больных сахарным диабетом (СД) типа 2 [3]. Активация захвата глюкозы клетками начинается через 5 минут после внутривенного введения препарата, пик действия достигается через 120 минут.

Антигипоксанта́нный эффект препарата обусловлен способностью увеличивать поглощение тканями кислорода. Показано, что на фоне терапии Актовегином потребление кислорода клетками возрастает почти на 40% [4]. В результате повышается образование макроэргических фосфатов (аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата (АДФ), активируются ферменты окислительного фосфорилирования, ускоряются синтез углеводов и белков и распад продуктов анаэробного гликолиза (лактата), уменьшается энергетический клеточный дисбаланс.

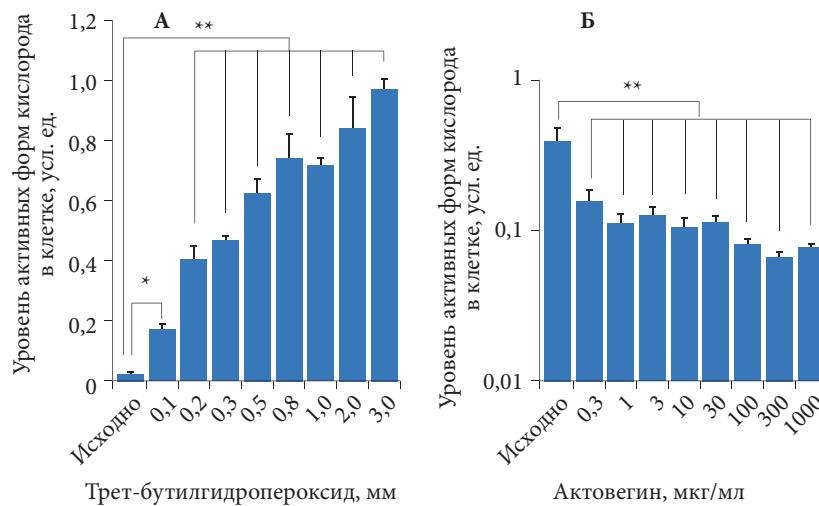
Актовегин также обладает выраженным антиоксидантным



эффектом, определяющим его нейропротективное действие [5]. Показано, что у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью Актовегин снижает образование активных форм кислорода, причем данный эффект носит дозозависимый характер [6]. Дозозависимое уменьшение апоптотической гибели нейронов, вызванной гидропероксидом водорода, выявлено в эксперименте на культуре нейронов (рис. 1) [7]. В другом исследовании M.W. Elmlinger и соавт. Актовегин уменьшал апоптоз (по активности каспазы 3), увеличивал число синаптических связей и дозозависимо уменьшал оксидантный стресс в нейронах [7] (рис. 2). В работе A. Dieckmann и соавт. показано, что Актовегин улучшает проведение возбуждения по чувствительным волокнам и снижает апоптоз в волокнах седалищного нерва в результате уменьшения активности поли(АДФ-рибоза)полимеразы. Следовательно, препарат способен влиять на механизмы повреждения клеток при СД [8, 9]. В ряде работ изучалось влияние Актовегина на микрососудистый эндотелий. Так, в пилотном исследовании А. Федоровича и соавт. с участием 28 здоровых добровольцев показано, что Актовегин обладает прямым эндотелиопротективным действием на уровне микрососудистого русла [10]. Полученные результаты в дальнейшем подтвердились у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, а также с артериальной гипертензией [11, 12].

Вышеописанные механизмы определяют возможность применения Актовегина при различных заболеваниях и состояниях, включая хроническую ишемию головного мозга, диабетическую полинейропатию, заболевания периферических артерий и вен.

Среди нежелательных явлений на фоне применения Актовегина указываются редкие аллергические реакции. Описан только один случай анафилактического шока с дальнейшим поражением пече-



* $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

Рис. 1. Уменьшение оксидантного стресса в культуре нейронов (А – образование свободных радикалов гидропероксидом, Б – дозозависимое снижение свободных радикалов Актовегином)

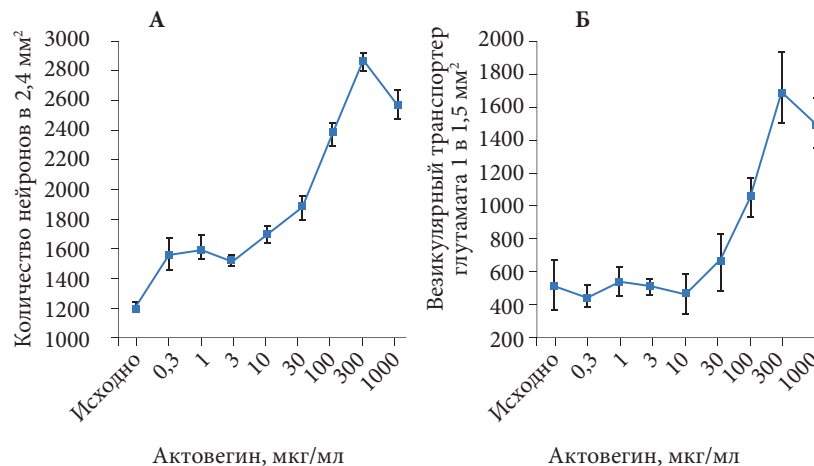


Рис. 2. Выживаемость нейронов (А) и количество синаптических связей (Б) через десять дней после инкубации клеток в зависимости от дозы Актовегина

ни и почек – препарат был введен спортсмену внутривенно [13]. Возможная причина – нарушение норм применения препарата. Использование Актовегина при различных неврологических заболеваниях описано в ряде обзоров [14–17].

На данный момент накоплен большой опыт применения препарата при сосудистых заболеваниях головного мозга и когнитивных нарушениях различной степени тяжести [17]. Так, результаты нейропсихологическо-

го тестирования показали, что у лиц пожилого и старческого возраста уже через две недели терапии статистически достоверно улучшились память, внимание и мышление. Зафиксированы также нормализация электроэнцефалограммы и увеличение амплитуды вызванного когнитивного потенциала Р300. Необходимо отметить, что даже однократное введение препарата улучшало электрофизиологические показатели функции головного мозга [18, 19].

эндокринология



В нескольких двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях оценивалось действие Актовегина при пероральном или парентеральном введении у пациентов с легкой или умеренной степенью деменции. Пероральный прием двух драже Актовегина три раза в день в течение восьми недель ассоциировался с достоверным повышением скорости психических процессов [20]. Исследование с участием 120 пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения и когнитивным дефицитом показало, что при длительной терапии дисциркуляторной энцефалопатии с синдромом когнитивных нарушений предпочтение следует отдать пероральному приему Актовегина [21]. При парентеральном введении у этой группы больных улучшались когнитивные функции, в первую очередь память и внимание, уменьшалась выраженность аффекта и улучшалась социальная адаптация. Эффективность терапии возрастала с увеличением ее продолжительности (как при сосудистой деменции, так и при болезни Альцгеймера) [22, 23]. Поскольку курс инфузионной терапии Актовегином приводит к более выраженному и быстрому улучшению состояния больных, рекомендуется сначала применять препарат парентерально, затем перорально [24].

Получены данные об использовании Актовегина при заболеваниях периферической нервной системы – сосудистый компонент присутствует при радикулопатии, мононейропатии и полинейропатии. Так, терапия Актовегином в сочетании с Ксефокамом или индометацином у пожилых пациентов с дискогенной радикулопатией и интенсивным болевым синдромом способствовала более быстрому регрессу последнего по сравнению с терапией только Ксефокамом или индометацином [25]. Катамнестическое исследование показало, что пациентам, получавшим комбинированную терапию, на 43% реже требовалась повторная госпитализация в связи

с рецидивом болевого синдрома. Выраженность неврологического дефицита также была значительно ниже среди получавших Актовегин. В этой группе отмечено достоверное улучшение самочувствия, двигательной активности и сна. Был сделан вывод: включение Актовегина в комплексную терапию пожилых пациентов с дискогенной радикулопатией позволяет быстрее купировать болевой синдром, ускорить регресс неврологических нарушений и улучшить самочувствие больных.

Интерес к использованию Актовегина у больных СД вызван тем, что при данном заболевании патология клеток обусловлена и метаболическими нарушениями, и изменением кровотока в системе микроциркуляции [8, 26]. Основные исследования по оценке эффективности Актовегина проведены у пациентов с диабетической дистальной симметричной сенсорно-моторной полинейропатией (ДПН) [27–29]. Причина ее развития – снижение кровотока в эндоневральных сосудах вследствие микроангиопатии. Это еще раз подтверждает, что диабет начинается как болезнь обмена, а заканчивается – как сосудистая патология [26].

Согласно современному представлению о патогенезе ДПН обусловлена оксидантным стрессом, возникающим в результате нарушения метаболизма глюкозы, а также слабостью собственных антиоксидантных систем [8]. Метаболические нарушения приводят к изменению содержания фосфатных энергетических субстратов в цитоплазме клеток. Как следствие, развивается псевдогипоксия. Длительность нарушения углеводного обмена играет основную роль в развитии ДПН [30]. Утолщение сосудистой стенки эндоневральных сосудов и изменение реологических свойств крови приводят к развитию истинной гипоксии. Сказанное подтверждает целесообразность применения Актовегина при ДПН. Впервые действие Актовегина у больных ДПН изучалось в рамках пилотного контролируемо-

го исследования, проведенного W. Jansen и E. Beck. Основная группа (n = 35) получала Актовегин перорально по 600 мг три раза в день в течение 24 недель, контрольная (n = 35) – плацебо [29]. Критериями оценки эффективности терапии были клинические показатели полинейропатии (сухожильные рефлексы, поверхностная и глубокая чувствительность, интенсивность болевого синдрома) и электромиографические показатели функции периферических нервов (скорость распространения возбуждения (СРВ)), а также расстояние, которое больные могли пройти до появления боли.

В группе Актовегина улучшение состояния отмечено у большинства пациентов через восемь недель терапии, а оптимальный эффект – через 16 недель. Достоверно улучшились практически все клинические показатели (p < 0,01), а также достоверно (p < 0,001) увеличилась СРВ. Пациенты основной группы предъявляли меньше жалоб на нестабильность психоэмоционального состояния.

В открытом исследовании В.А. Яворской и соавт. Актовегин использовали для лечения ДПН у 24 больных СД типов 1 и 2. Режим применения – инфузия один раз в сутки в течение 20 дней [28]. Эффективность терапии оценивалась по клиническим показателям ДПН, результатам исследования периферического кровотока и электромиографии. На фоне терапии Актовегином зафиксировано уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности и сухожильных рефлексов, увеличение силы мышц. Реовазография показала улучшение кровотока в ногах, электромиография – увеличение амплитуды М-ответа и СРВ при стимуляции нервов ног.

Применение Актовегина в комбинированной терапии у 33 пациентов с синдромом диабетической стопы различной степени тяжести (определяли по классификации F.W. Wagner) способствовало быстрому купированию болевого синдрома и ускорению процес-

эндокринология



сов грануляции и эпителизации язвенных дефектов [31].

В исследовании Ф.Э. Моргоевой и соавт. оценивалась эффективность монотерапии Актовегином у больных СД типа 2 [27]. 30 больных получали Актовегин в дозе 400 мг на 200 мл физиологического раствора один раз в сутки внутривенно капельно в течение трех недель. Длительность СД – не менее десяти лет. Возраст участников – $58,94 \pm 1,29$ года. Из них 9 мужчин и 21 женщина. ДПН диагностировали на основании неврологического осмотра, результатов электромиографии, количественного сенсорного и автономного тестирования. В исследовании включали пациентов с ДПН стадий 2a и 2b (по классификации P.J. Dyck) и уровнем гликированно-гемоглобина не более 10%.

Позитивная невропатическая симптоматика оценивалась по шкале TSS (Total Symptom Score). Анализировали выраженность боли, жжения, онемения и парестезий. Негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит) в ногах – по шкале NIS_{LL} (Neuropathy Impairment Score). Тестировали силу мышц, состояние рефлексов и чувствительность различной модальности. Функциональное состояние периферических нервов ног определяли по результатам стимуляционной электромиографии и тестирования двигательного (*n. peroneus*) и чувствительного (*n. suralis*) нервов. Количественную оценку поверхностной и глубокой чувствительности, а также автономной кардиоиннервации проводили с помощью прибора Case-IV (компания Medical Electronics, США). Для этого определяли порог температурной, болевой и вибрационной чувствительности.

Уровень оксидантного стресса устанавливали по содержанию малонового диальдегида в сыворотке крови и гемолизате эритроцитов. Микроциркуляция оценивалась в ногтевом ложе второго пальца рук на компьютерном капилляроскопе GY-0,04 (компания «Центр анализа веществ», Россия). Анализировались скорость кровото-

ка, количество сладж-феноменов, величина периваскулярного отека. Обследование больных проводилось до и после лечения.

Исходно у участников отмечено достоверное повышение уровня перекисного окисления липидов в плазме и мембранах эритроцитов (по сравнению с группой здоровых добровольцев того же возраста ($n = 15$)). Это свидетельствовало о выраженности оксидантного стресса. На фоне проводимой терапии зафиксировано снижение уровня малонового диальдегида в плазме и мембранах эритроцитов до нормальных значений. Сделан вывод: Актовегин оказывает антиоксидантный эффект при ДПН. После лечения Актовегином отмечено достоверное улучшение основных характеристик капиллярного кровотока, отражающих не только реологические свойства крови, но и степень проницаемости стенки капилляров.

Выраженность позитивной невропатической симптоматики по шкале TSS до лечения составляла 7,79 балла. После лечения отмечено достоверное уменьшение как суммы баллов по шкале TSS, так и баллов по каждому из сенсорных симптомов в отдельности ($p < 0,001$). Снижение выраженности боли не было связано с улучшением психоэмоционального состояния, так как после лечения не отмечено динамики в отношении депрессии и тревожности.

Исходно негативная невропатическая симптоматика оценивалась в 2,27 балла по шкале NIS_{LL}. Чаще выявлялись нарушения чувствительности и рефлексов. После лечения Актовегином снизилась выраженность неврологического дефицита ($p < 0,05$). Исследование функционального состояния чувствительного нерва показало достоверное увеличение амплитуды сенсорного ответа ($3,87 \pm 2,43$ мкВ до лечения и $6,19 \pm 3,16$ мкВ после лечения, $p < 0,05$) при неизменной СРВ.

Исследование порогов температурной и болевой чувствительности свидетельствовало об уменьшении чувствительности, связанной

с состоянием тонких нервных волокон ($p < 0,05$).

Не выявлено достоверного увеличения порога вибрационной чувствительности (толстые волокна), несмотря на то что по результатам электромиографии отмечено достоверное повышение амплитуды сенсорного ответа.

Вариабельность сердечного ритма по данным исследования RR-интервалов в покое и при пробе с глубоким дыханием достоверно не изменилась, хотя отмечена тенденция к ее нормализации. Исследование показало, что терапия Актовегином приводит к регрессу клинических проявлений ДПН (позитивной и негативной невропатической симптоматики) у больных СД типа 2.

Все исследования клинической эффективности Актовегина при ДПН были немногочисленными. Для подтверждения полученных результатов требовалось проведение исследования с большим количеством участников.

В 2009 г. опубликованы результаты крупного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием больных СД типа 2 и ДПН. Исследование проводилось в 26 клинических центрах России, Украины и Казахстана. Цель работы – оценить клиническую эффективность и безопасность Актовегина у данной категории пациентов.

В исследование было включено 567 больных, которых рандомизировали на две группы: группу Актовегина ($n = 281$) и группу плацебо ($n = 286$). Пациенты первой группы сначала получали 20 внутривенных инфузий Актовегина (250 мл 20%-ного раствора), после чего переводились на прием драже в дозе 600 мг три раза в день в течение 140 дней. Во второй группе терапия проводилась по той же схеме.

Первичными критериями оценки лечения были жалобы на онемение, боль, жжение, покалывание иглками (оценивались по шкале невропатических нарушений) и порог вибрационной чувстви-

эндокринология



тельности (определялся в нескольких точках на ногах с помощью биотензиометра). Вторичными – изменения по шкале неврологических симптомов и показателей качества жизни.

Наилучшие результаты получены в отношении неприятных ощущений в ногах – как по суммарной оценке всех симптомов, так и по оценке каждого конкретного симптома. Выявлено достоверное уменьшение сенсорного неврологического дефицита. В группе Актовегина по сравнению с группой плацебо отмечена высокая степень достоверности по снижению порога вибрационной чувствительности.

На протяжении исследования определялся уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Полученные результаты свидетельствовали о том, что эффективность терапии связана с действием препарата, а не с изменением контроля СД.

В группе Актовегина по сравнению с группой плацебо также наблюдалось значимое улучшение качества жизни (по шкале психического здоровья). Отмечено, что оба вида терапии имели сравнимый профиль безопасности.

Согласно требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения ДПН могут быть зарегистрированы только те препараты, которые отвечают следующим критериям:

- действие на патогенетические механизмы;
- уменьшение симптомов neuropathии;
- улучшение функции нерва;
- отсутствие значительных побочных эффектов;
- уменьшение риска гибели нервных волокон.

Результаты исследований позволяют сделать вывод, что Актовегин соответствует большинству из этих критериев и, следовательно, может быть рекомендован при ДПН [32, 33].

Представляет интерес возможность применения Актовегина при субклинической ДПН.

В проведенном авторами в 2013–2015 гг. исследовании приняли участие 30 больных СД типа 2 и субклинической ДПН. Последняя диагностировалась по результатам электромиографии.

Пациентам была проведена панчбиопсия кожи голени для иммуногистохимического анализа плотности нервных волокон (маркер PGP 9,5) в эпидермисе и дерме до и после лечения Актовегином.

Схема применения препарата – 10 инфузий 250 мл 20%-ного раствора, затем драже в дозе 200 мг три раза в день в течение пяти месяцев.

Для контроля эффективности терапии использовали биоптаты, взятые у десяти здоровых добровольцев того же возраста. Исходно в их биоптатах выявлена достоверно большая плотность нервных волокон, чем в биоптатах больных СД типа 2 и субклинической ДПН ($p < 0,05$) (рис. 3). По окончании лечения Актовегином в биоптате

отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение плотности нервных волокон (рис. 4).

Изучалась также возможность использования Актовегина у больных СД типа 2 и диабетической энцефалопатией (ДЭ) для лечения когнитивных нарушений.

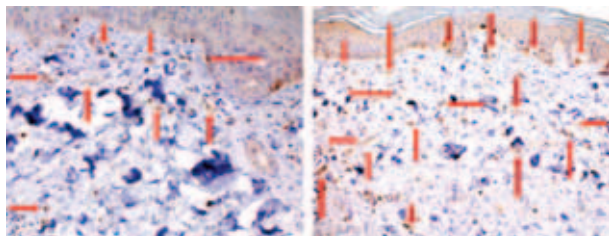
В настоящее время ДЭ рассматривается как осложнение нарушений метаболизма нейронов и проводников центральной нервной системы вследствие гипергликемии. ДЭ – поражение головного мозга дисметаболического характера при СД, которое развивается в результате длительной гипергликемии и проявляется преимущественно нарушением когнитивных функций [34].

К ДЭ не относятся острые нарушения функции структур центральной нервной системы, возникающие при инсультах у больных СД, а также отек головного мозга, развивающийся при кетоацидозе или гипогликемии. Заболевания головного мозга, обусловленные атеросклерозом и артериальной гипертензией, у больных СД типа 2 и пожилых пациентов с СД типа 1, скорее всего, имеют второстепенное значение.

ДЭ развивается медленно. Клинические признаки заболевания, как правило, отмечаются на поздних стадиях поражения центральной нервной системы.

Клинически значимая когнитивная дисфункция приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации и ухудшению качества жизни больных. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД адекватно контролировать гипергликемию и увеличивают риск развития осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти [35]. Так, наличие когнитивной дисфункции у пожилых больных СД типа 2 повышает риск смерти на 20% за два года [36].

В исследовании с участием 60 больных СД типа 2, имевших когнитивные нарушения различной степени тяжести, внутривенное введение Актовегина в дозе



А. Дефицит нервных волокон

Б. Нормальная плотность нервных волокон

Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования PGP 9,5 в биоптатах, взятых у пациентов с СД типа 2 и ДПН (А) и здоровых добровольцев (Б)

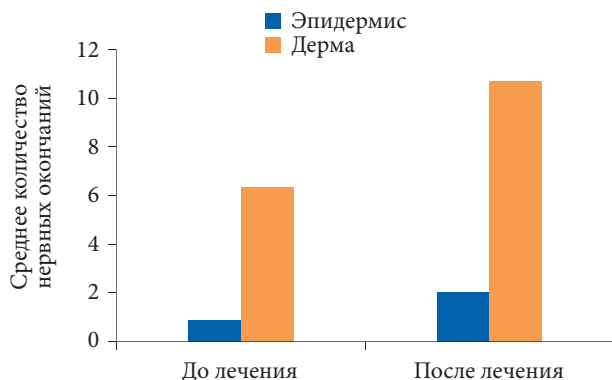
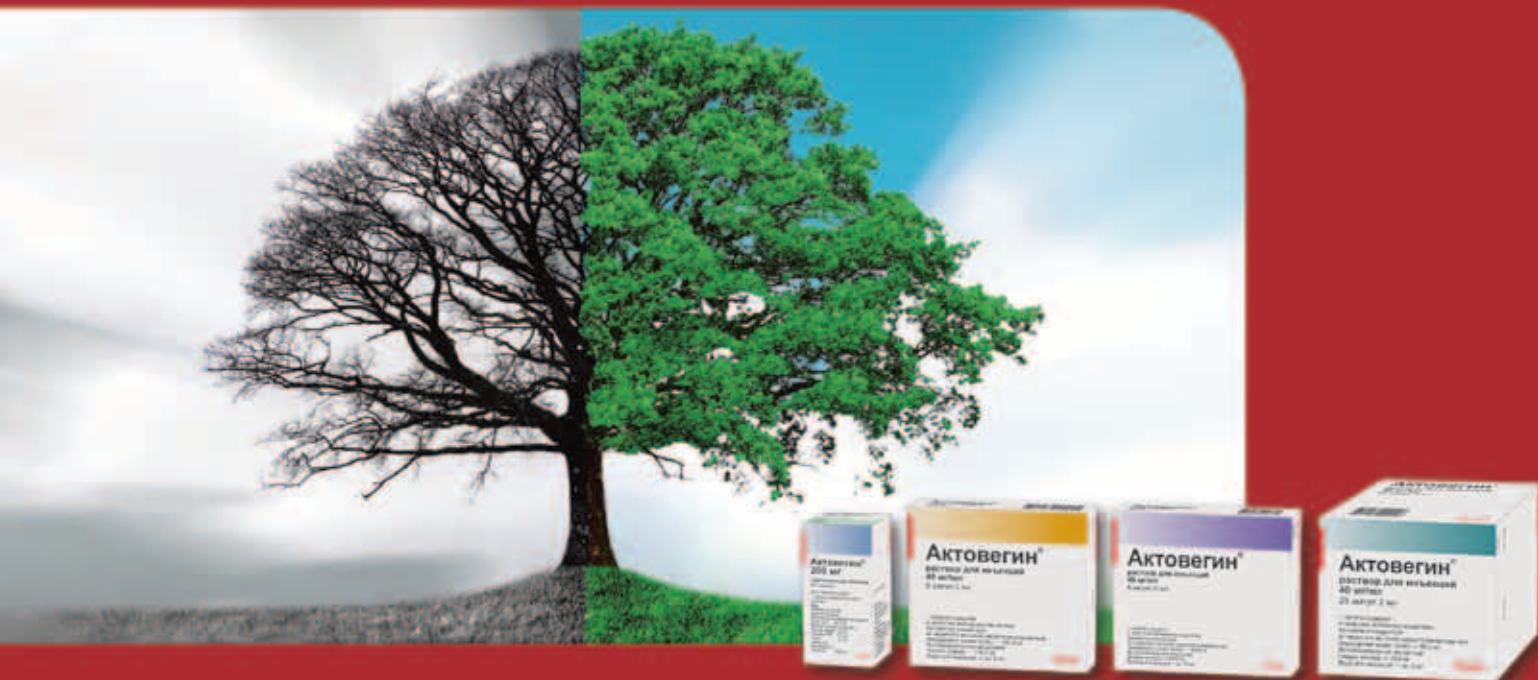


Рис. 4. Иммуногистохимическая экспрессия PGP 9,5 в биоптатах до и после лечения Актовегином



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



400 мг в течение трех недель способствовало улучшению психического статуса по шкале MMSE (MINI-mental State Examination) ($25,50 \pm 2,52$ балла до лечения и $26,47 \pm 2,50$ балла после лечения, $p < 0,05$). При этом в большей степени положительная динамика отмечена в отношении памяти.

Улучшение когнитивных функций не сопровождалось достоверным уменьшением депрессии и тревожности, а также изменением церебральной гемодинамики (по данным дуплексного сканирования). Сделано предположение: эффективность Актовегина у больных СД типа 2 с когнитивными нарушениями обусловлена улучшением в первую очередь церебрального метаболизма [37].

В другом исследовании 27 больных СД типа 2 получали Актовегин в дозе 1200 мг перорально (по 400 мг три раза в день) в течение трех месяцев. Контрольную группу составили 28 паци-

ентов с СД типа 2. Все участники имели умеренные когнитивные нарушения.

Основным критерием оценки эффективности препарата служила динамика когнитивных показателей по данным нейропсихологического исследования [38].

Выявлено достоверное увеличение числа фонематически опосредованных направленных ассоциаций, улучшение способности к последовательной смене программ деятельности, произвольного внимания и увеличение объема кратковременной памяти.

Результаты исследования показали, что Актовегин оказывает положительное влияние на когнитивные функции больных СД типа 2 с синдромом умеренных когнитивных нарушений. Как следствие, улучшаются их общая активность и социальная адаптация.

С клинической и патофизиологической точек зрения не вызывает сомнения, что Актовегин,

обладающий антигипоксантичным и антиоксидантным действием, может широко применяться при неврологических осложнениях СД: диабетической полинейропатии и диабетической энцефалопатии.

Одним из нерешенных вопросов остается определение минимальной эффективной дозы. В последнем рандомизированном клиническом исследовании [33] использовались большие дозы Актовегина при длительном курсе лечения. Такая схема терапии неудобна и экономически невыгодна. В то же время в других исследованиях показана высокая эффективность Актовегина при меньших дозах и при назначении на более короткий период. Следовательно, для определения оптимальной схемы лечения необходимо проведение сравнительного исследования эффективности различных доз Актовегина и в более короткие сроки. ☼

Литература

1. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // Wien. Med. Wochenschr. 2001. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
2. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322. № 2. P. 222–227.
3. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate // Arzneimittelforschung. 1996. Vol. 46. № 3. P. 269–272.
4. Reichel H., Weiss C., Leichtweiss H.P. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats // Arzneimittelforschung. 1965. Vol. 15. № 7. P. 756–757.
5. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата Актовегин // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. С. 18–24.
6. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г., Винокуров М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевиваемых нейронов человека линии SK-N-SH // Доклады Академии наук. 2013. Т. 448. № 2. С. 232–235.
7. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
9. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambelison E. et al. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2012. Vol. 120. № 3. P. 132–138.
10. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvasc. Res. 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
11. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микрососудистого русла // Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. № 2. С. 27–35.
12. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 23. № 3. С. 30–38.
13. Maillou L. Anaphylactic shock with multiorgan failure in a cyclist after intravenous administration of Actovegin // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. № 5. P. 407.
14. Румянцева С.А., Беневоленская Н.Г., Евсеев В.Н. Антигипоксанти в реаниматологии и неврологии // Русский медицинский журнал. 2004. № 22. С. 1263–1268.
15. Строчков И.А., Строчков К.И., Аметов А.С. Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011. № 2. С. 50–56.



16. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Умарова Х.Я. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения // *Consilium Medicum*. 2006. № 2. С. 100–105.
17. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции // *Русский медицинский журнал*. 2003. № 4. С. 216–220.
18. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials // *Neuropsychobiology*. 1990–1991. Vol. 24. № 3. P. 135–148.
19. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B., Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment // *Neuropsychobiology*. 1990–1991. Vol. 24. № 1. P. 49–56.
20. Oswald W.D., Steger W., Oswald B., Kuntz G. Die verbesserung fluider kognitiver leistungens als indikator fur die klinische wirksamkeit einer nootropen substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind-studie mit Actovegin // *Z. Gerontopsychol. Psychiatr.* 1991. Vol. 4. P. 209–220.
21. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование) // *Русский медицинский журнал*. 2002. № 12–13. С. 543–547.
22. Каммерер С. Раннее начало терапии у пациентов с деменцией // *Русский медицинский журнал*. 2003. № 10. С. 583–586.
23. Kinzler E., Lehmann E., Groth J. et al. Actovegin in der behandlung geriatrischer patienten mit hirnorganischem psychosyndrom // *Munch. Med. Wochenschr.* 1988. Vol. 130. P. 644–646.
24. Кунц Г., Шуман Г. Использование актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования // *Неврологический журнал*. 2004. Т. 9. № 1. С. 40–44.
25. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Актовегин и ксефокам в комбинированной терапии вертеброгенных болевых синдромов у пожилых // *Лечение нервных болезней*. 2002. № 1. С. 37–39.
26. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989.
27. Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // *Русский медицинский журнал*. 2005. № 6. С. 302–304.
28. Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии // *Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии*. М., 2005. С. 27–30.
29. Jansen W., Beck E. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование // *Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии*. М., 2005. С. 11–20.
30. Строков И.А. Диабетическая невропатия // *Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения* / под ред. А.С. Аметова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 506–529.
31. Оболенский В.Н. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы // *Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии*. М., 2005. С. 39–46.
32. Строков И.А. Результаты плацебоконтролируемого многоцентрового исследования «Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полиневропатией» // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2009. № 4. С. 17–21.
33. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
34. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. Т. 4. Спецвыпуск. Когнитивные и другие нервно-психические расстройства. С. 30–40.
35. Чугунов П.А., Семенова И.В., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения // *Сахарный диабет*. 2008. № 1. С. 61–68.
36. McGuire L.C., Ford E.S., Ajani U.A. The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging // *VMC Geriatr*. 2006. Vol. 6. № 8. P. 58–62.
37. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И., Аметов А.С. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином // *Русский медицинский журнал*. 2006. № 9. С. 698–703.
38. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // *Неврологический журнал*. 2008. Т. 13. № 5. P. 39–43.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Actovegin in Treatment of Neurological Complications in Diabetes Mellitus

I.A. Strokov, A.S. Fokina, A.V. Zilov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Igor Alekseyevich Strokov, strigoral@mail.ru

Here we discuss the main effects of Actovegin as well as opportunities of its administration in treatment of neurological complications of diabetes mellitus, particularly diabetic polyneuropathy and encephalopathy.

Key words: *diabetic polyneuropathy, diabetic encephalopathy, glucose metabolism, oxidative stress, Actovegin*



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Уникальная фиксированная комбинация саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения (Комбоглиз Пролонг®): высокая степень эффективности и безопасности в лечении больных сахарным диабетом типа 2

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Количество пациентов с сахарным диабетом типа 2 растет во всем мире. Несмотря на наличие различных противодиабетических препаратов, поиск препаратов с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и развитие гипогликемии, продолжается.

В обзоре рассмотрены преимущества препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 саксаглиптина и его фиксированной комбинации с метформином модифицированного высвобождения (Комбоглиз Пролонг®) в коррекции гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ингибитор дипептидилпептидазы 4, саксаглиптин, Комбоглиз Пролонг

Введение

Сахарный диабет (СД) типа 2 – тяжелое и прогрессирующее заболевание, требующее постоянного приема сахароснижающих препаратов и своевременной интенсификации терапии. Рост числа больных СД и высокая частота его осложнений – одни из наиболее актуальных проблем, с которыми сегодня сталкивается мировое сообщество.

Первыми базовыми мероприятиями при постановке диагноза СД типа 2 являются прием метформина и изменение образа жизни. В случае недостаточной эффективности монотерапии рекомендована комбинированная терапия [1]. В дополнение к метформину одобрено несколько групп препаратов. Однако некоторые предложенные модели лечения не всегда эффек-

тивны и имеют побочные реакции [2]. Так, прием препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) связан с риском развития гипогликемии и увеличением массы тела. Использование тиазолидиндионов ассоциируется с повышением массы тела, задержкой жидкости в организме, риском развития застойной сердечной недостаточности и переломов; ингибиторов α -глюкозидазы – побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): ощущением дискомфорта, метеоризмом, диареей [2]. Следовательно, вопрос выбора наиболее оптимального препарата остается открытым. Основное требование – предпочтение следует отдавать препаратам с минимальным количеством побочных эффектов.

Достойное место в сахароснижающей терапии сегодня занимают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4). Среди их преимуществ выделяют [3, 4]:

- усиление глюкозозависимой активности β -клеток;

- подавление секреции глюкагона;
- низкий риск развития гипогликемии;
- способность контролировать массу тела.

Кроме того, показано, что иДПП-4 не уступают по эффективности традиционным препаратам [5–7].

Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологов рекомендуют инкретины в качестве препаратов первой линии, когда существует высокий риск развития гипогликемии [2]. Эксперты Российской ассоциации эндокринологов (2011) указали на возможность применения препаратов из группы иДПП-4 и аГПП-1 в дебюте СД типа 2 – как в составе моно-, так и комбинированной терапии (в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)) [8].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД типа 2 одновременное назначение сахароснижающих препаратов с взаимодополняющими механизмами действия оправданно. Наиболее рациональной признана комбинация иДПП-4 и метформина: воздействуют и на инсулинорезистентность, и на дисфункцию β -клеток. При этом отсутствует риск увеличения массы тела и развития гипогликемии. Как следствие, обеспечивается дополнительный сахароснижающий эффект по сравнению с монотерапией и снижаются побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ. Данная комбинация, возможно, позволит отсрочить назначение ПСМ и переход на инсулинотерапию.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

ГПП-1 занимает центральное место среди инкретинов. К его благоприятным эффектам относят улучшение функции β -клеток, глюкозозависимой секреции инсулина и подавление секреции глюкагона, а также внепанкреатические эффекты (замедление опорожнения желудка и снижение аппетита) (рис. 1) [9]. Указанные

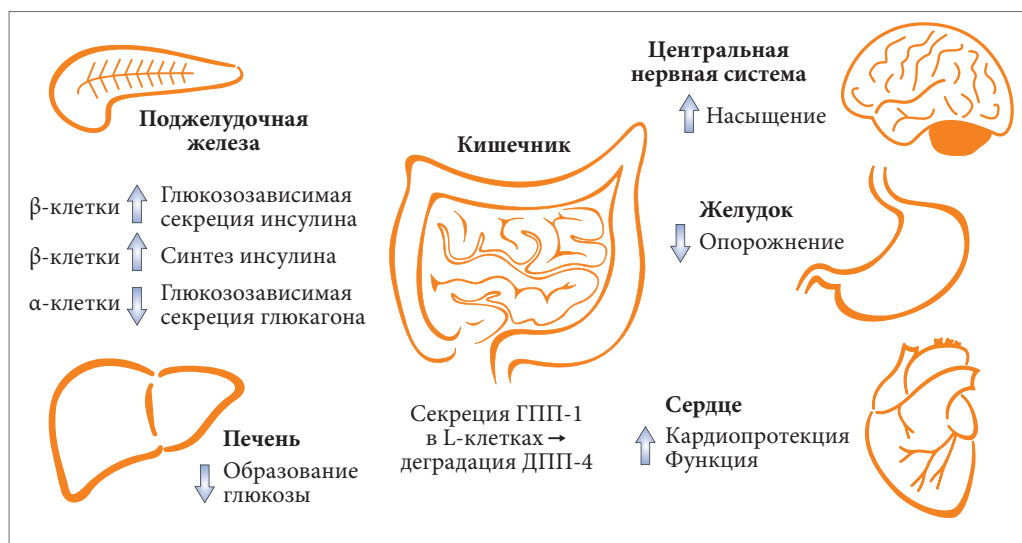


Рис. 1. Физиологические эффекты ГПП-1

эффекты кратковременны вследствие его быстрой дегидратации и влияния сериновой протеазы – фермента ДПП-4. Для увеличения времени действия ГПП-1 была разработана новая группа препаратов – иДПП-4 [10].

Наиболее изученным на сегодняшний день препаратом из группы иДПП-4 является саксаглиптин (в клинических исследованиях принимало участие более 17 000 пациентов) [11]. Эффективность и безопасность, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, саксаглиптина доказана во многих исследованиях [6, 12–17]. Важно отметить, что их участниками были больные СД типа 2 среднего и пожилого возраста (старше 75 лет) с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ССЗ, почечной недостаточностью. Не так давно получены данные об эффективности и безопасности саксаглиптина по сравнению с другими иДПП-4. В рандомизированном открытом исследовании эффективности и безопасности иДПП-4 (саксаглиптина 5 мг, ситаглиптина 100 мг один раз в сутки, вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки) у пациентов с декомпенсированным СД типа 2 (уровень HbA1c – 7,5–10%) на фоне приема метформина и других сахароснижающих препаратов (глимепамида, акарбозы или

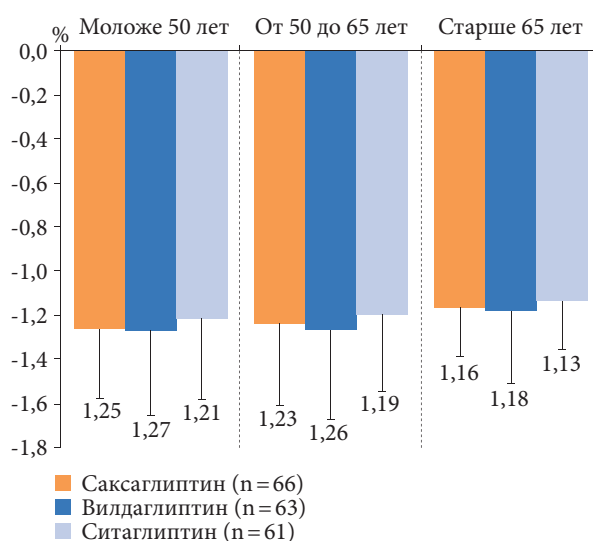


Рис. 2. Снижение уровня HbA1c на фоне терапии саксаглиптином, вилдаглиптином и ситаглиптином в разных возрастных группах

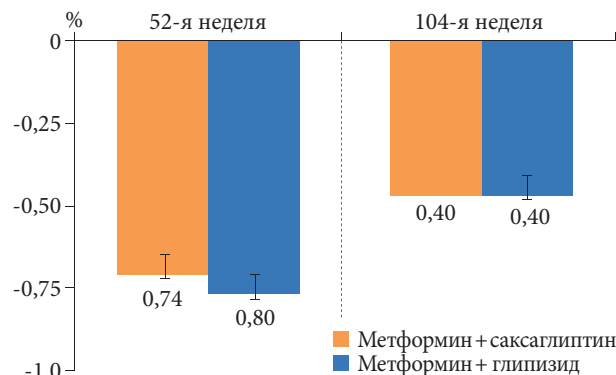


Рис. 3. Динамика HbA1c на фоне лечения (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

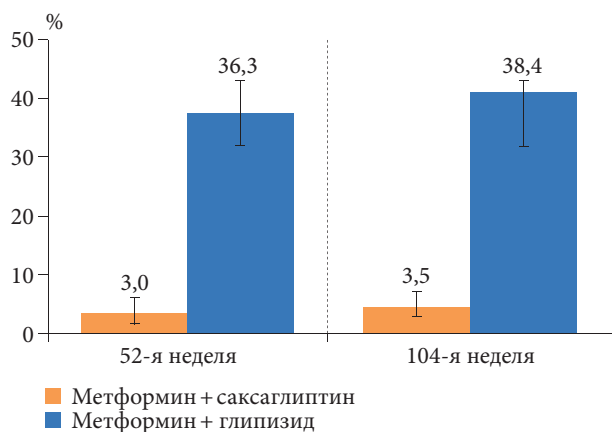


Рис. 4. Количество пациентов, перенесших более одного эпизода гипогликемии (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

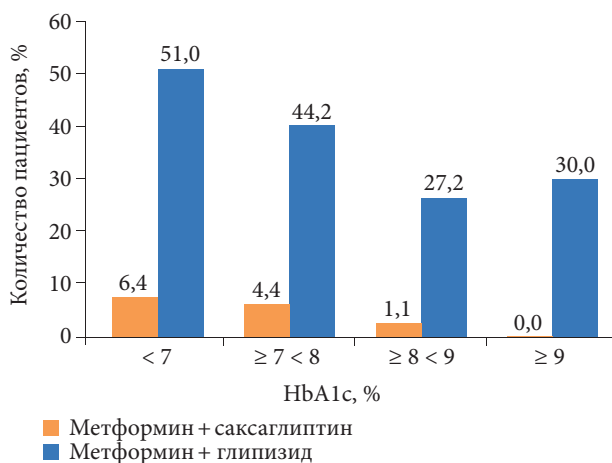


Рис. 5. Количество пациентов с гипогликемиями в зависимости от исходного уровня НвА1с через два года наблюдения (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

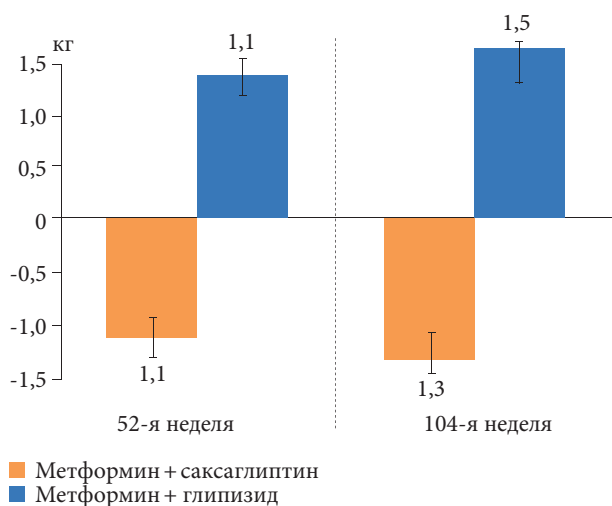


Рис. 6. Динамика массы тела на фоне лечения (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

пиоглитазона) отмечено снижение уровня НвА1с, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии во всех группах терапии. Значение НвА1с в группе саксаглиптина сократилось на 1,2%, группе вилдаглиптина – на 1,3%, группе ситаглиптина – на 1,1%. Показатели гликемии натощак и постпрандиальной гликемии – на 1,8, 2,4, 1,5 и 3,4, 3,7, 3,2 ммоль/л соответственно. Разница в снижении уровней НвА1с и постпрандиальной гликемии в группах была недостоверной (рис. 2). В отношении гликемии натощак в группе вилдаглиптина выявлено наибольшее снижение ($p < 0,001$), группе ситаглиптина – наименьшее ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших целевого уровня НвА1с $< 7\%$, была одинаковой во всех группах (для саксаглиптина – 59%, вилдаглиптина – 65%, ситаглиптина – 59%). Эпизоды гипогликемии были редкими и нетяжелыми: в группе саксаглиптина – 6% случаев, группе вилдаглиптина – 2%, группе ситаглиптина – 3% случаев. Существенных различий между группами в отношении нежелательных явлений не получено. Результаты исследования показали, что глиптины имеют сопоставимую эффективность и безопасность. Тем не менее в отношении такого показателя, как гликемия натощак, саксаглиптин продемонстрировал преимущество над ситаглиптином [18].

Саксаглиптин (Онглиза®)

Саксаглиптин – мощный селективный ингибитор ДПП-4. Воздействие саксаглиптина на секрецию инсулина и глюкагона путем увеличения концентрации нативного ГПП-1 приводит к снижению уровня глюкозы не только в постпрандиальном периоде, но и натощак, что способствует достижению целевого уровня НвА1с у больных СД типа 2 [19].

Так, у пациентов, ранее не получавших сахароснижающих препаратов, прием саксаглиптина ассоциировался со снижением уровня НвА1с на 0,7–0,9% (в зависимости от дозы препарата). При этом наибольшая эффективность зафиксирована при приеме препа-

рата в дозе 5 мг один раз в сутки. В группе плацебо значение НвА1с уменьшилось на 0,27% [20].

Эффективность саксаглиптина сопоставима с эффективностью ПСМ. При этом на фоне приема препарата не отмечается существенного повышения частоты эпизодов гипогликемии и изменения массы тела. Так, при сравнении эффективности и безопасности терапии саксаглиптином ($n = 428$) и глипизидом ($n = 430$) в дополнение к метформину у пациентов с СД типа 2 и неэффективным гликемическим контролем (НвА1с – 6,5–10%) выявлено, что терапия саксаглиптином аналогична по эффективности терапии глипизидом при достоверно меньшей частоте эпизодов гипогликемии (3,0 против 36,3% случаев соответственно, $p < 0,0001$) и отсутствии увеличения массы тела (-1,1 против +1,1 кг соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 3–6). Нежелательные явления также реже отмечались в группе саксаглиптина (9,8 против 31,2%) [21].

В связи с тем что получены данные о нежелательных эффектах, в том числе сердечно-сосудистых, ряда препаратов, часто используемых больными СД (сахароснижающих, гиполипидемических, снижающих массу тела), необходим тщательный анализ безопасности новых сахароснижающих средств. Прецедент с росиглитазоном в 2007 г. стал поводом введения Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США новых требований к доказательной базе по безопасности гипогликемических средств [22].

Безопасность саксаглиптина у пациентов с СД типа 2 в отношении риска развития ССЗ особенно важна, поскольку СД является независимым фактором риска развития сосудистых патологий [23]. Метаанализ восьми клинических исследований показал, что применение саксаглиптина в виде монотерапии или комбинации с другими сахароснижающими препаратами не сопро-

вождается увеличением риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, частота серьезных осложнений в основной группе ($n = 3356$) составила 0,7%, в группах сравнения ($n = 1251$) – 1,4%. При этом частота летальных исходов вследствие ССЗ была низкой – 0,2 и 0,8% случаев соответственно. Острые сердечно-сосудистые осложнения зафиксированы у 1,1% пациентов основной группы и 1,8% пациентов групп сравнения [24].

Исследование SAVOR стало первым исследованием, подтвердившим безопасность иДПП-4 в отношении риска развития ССЗ [16]. SAVOR – крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы IV. В нем участвовали пациенты с СД типа 2 старше 40 лет и высоким риском развития ССЗ. Так, у 80% больных были диагностированы ССЗ, у 20% – зафиксированы множественные факторы риска: для мужчин – возраст старше 55 лет, для женщин – возраст старше 60 лет, дислипидемия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, курение. Результаты исследования показали, что добавление к стандартной терапии саксаглиптина ($n = 613$) по сравнению с добавлением плацебо ($n = 609$) не повышало риска достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, а также развития нефатального инфаркта миокарда и ишемического инсульта) (7,3 против 7,2% случаев соответственно (отношение рисков (ОР) 1,0 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,89–1,12, $p < 0,001$)). Для вторичных комбинированных конечных точек (нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии или с целью коронарной реваскуляризации) также не было отмечено различий между группами (ОР 1,02 (95% ДИ 0,94–1,11), $p = 0,66$). В то же время в группе саксаглиптина наблюдалось по-

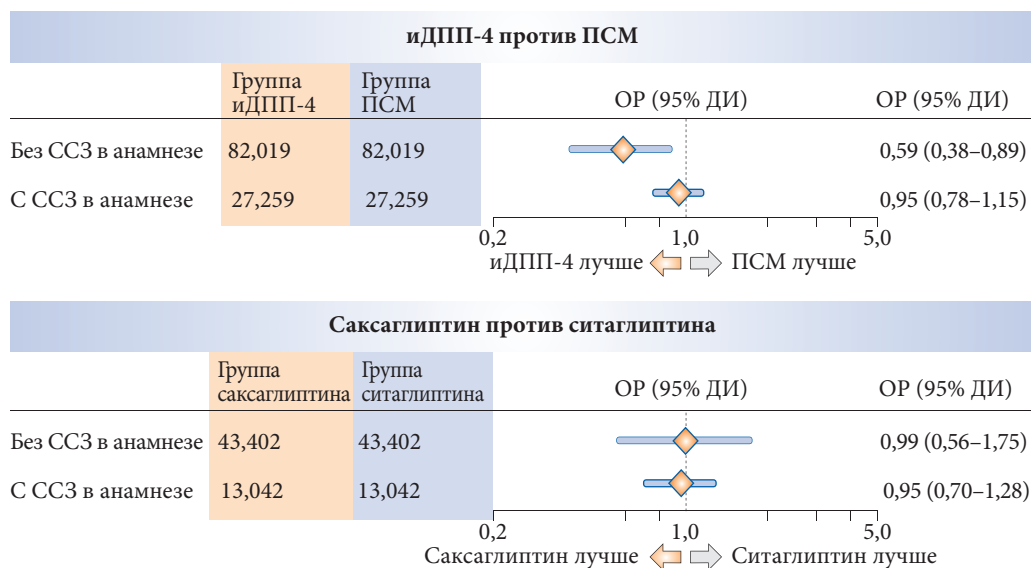


Рис. 7. Риск госпитализаций вследствие сердечной недостаточности на фоне проводимой терапии

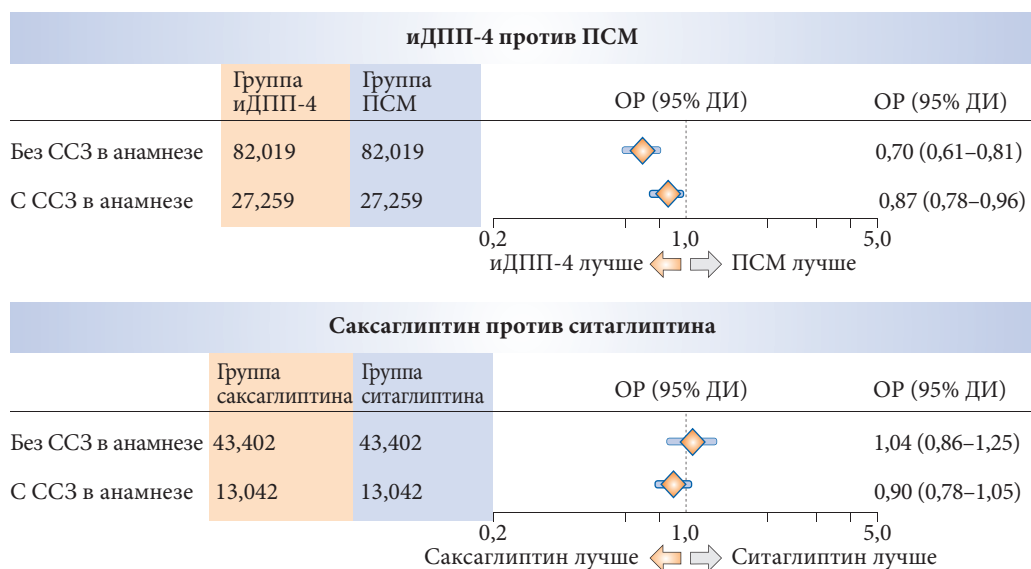


Рис. 8. Риск госпитализаций по поводу событий, входящих в комбинированную конечную точку

вышение риска госпитализаций вследствие сердечной недостаточности – 3,5 против 2,8% (ОР 1,27 (95% ДИ 1,07–1,51), $p = 0,007$). Необходимо отметить, что причинно-следственная связь между данным событием и проводимой терапией не установлена. В группе саксаглиптина риск госпитализаций коррелировал с повышением уровня предсердного натрийуретического пептида, а также с диагностированной сердечной недостаточностью на начало терапии. При этом с увеличением длитель-

ности терапии частота госпитализаций существенно снижалась, а среди госпитализированных не наблюдалось повышения количества случаев достижения первичной конечной точки.

Таким образом, результаты исследования SAVOR продемонстрировали сердечно-сосудистую и общую безопасность терапии саксаглиптином у обширной группы пациентов (с большой длительностью СД типа 2, различными уровнями HbA1c, принимавших разные классы

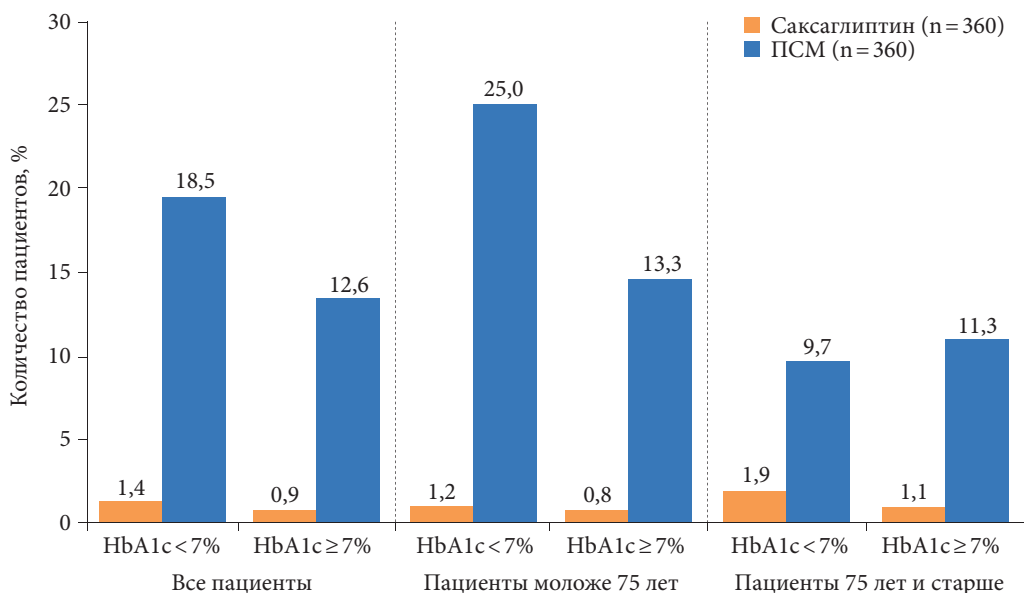


Рис. 9. Риск развития гипогликемии в зависимости от уровня HbA1c и возраста пациентов

сахароснижающих препаратов и имевших в анамнезе ССЗ).

Кроме того, в ходе ретроспективного сравнительного когортного исследования (2010–2013) была проведена оценка риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на фоне приема саксаглиптина и ситаглиптина (> 100 000 пациентов), а также на фоне приема других препаратов из группы иДПП-4 и ПСМ (> 200 000 пациентов). В исследовании были включены пациенты с ССЗ и без таковых. При сравнении терапии саксаглиптином и ситаглиптином у пациентов с ССЗ в анамнезе ОР госпитализаций составило 0,95 (95% ДИ 0,70–1,28), у пациентов без таковых – 0,99 (95% ДИ 0,56–1,75). При сравнении терапии иДПП-4 и ПСМ ОР составило 0,95 (95% ДИ 0,78–1,15) и 0,59 (95% ДИ 0,38–0,89) соответственно. Полученные результаты подтвердили преимущество терапии иДПП-4 над терапией ПСМ, а также терапии саксаглиптином над терапией ситаглиптином (рис. 7 и 8) [25].

Саксаглиптин в комбинации с метформинном

Метформин – наиболее часто назначаемый препарат для моно- и комбинированной терапии. В связи с этим для повышения

приверженности пациентов лечению, а также снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ был разработан метформин модифицированного высвобождения (МВ). Режим приема – один раз в день [26]. Комбинация «метформин + иДПП-4» на сегодняшний день считается наиболее предпочтительным вариантом для старта терапии СД типа 2. Эффективность и переносимость стартовой комбинированной терапии саксаглиптином и метформинном по сравнению с монотерапией саксаглиптином или метформинном у пациентов с декомпенсированным СД типа 2 (средний уровень HbA1c – 9,5%), не получавших ранее медикаментозного лечения, оценивались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. Дозу метформина до 2000 мг/сут увеличивали постепенно. В конце исследования уровень HbA1c достоверно больше снизился в группе комбинированной терапии (-2,5% по сравнению с -1,7% в группе саксаглиптина и -2,0% в группе метформина). Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7%, также была выше в группе комбинированной терапии (60, 31 и 40% соответ-

ственно). Максимальное снижение HbA1c зафиксировано в группе комбинированной терапии (-3,3%) у пациентов с наиболее высокими исходными значениями указанного показателя (≥ 10%). Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах. Комбинированная терапия не повышала количество эпизодов гликемии по сравнению с монотерапией [27].

Эффективность саксаглиптина у пациентов с СД типа 2 и неадекватным гликемическим контролем (HbA1c – 7–10%) на фоне монотерапии метформинном (1500–2550 мг/сут) оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. В него было включено 743 пациента. У всех получавших саксаглиптин в дозе 5 мг в комбинации с метформинном отмечено достоверное снижение уровня HbA1c на 0,7%, глюкозы натощак – на 1,2 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – на 3,2 ммоль/л. Наблюдалось также снижение постпрандиальной секреции глюкагона и увеличение постпрандиальной секреции инсулина (по сравнению с исходными данными) [13].

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования GENERATION фазы IIIb и IV с участием пациентов с декомпенсированным СД типа 2 (возраст – старше 65 лет) свидетельствовали о том, что при сопоставимой эффективности саксаглиптина (5 мг/сут) и глимепириды (≤ 6 мг/сут), добавленных к метформину, на фоне приема первого значительно сокращается риск тяжелых гипогликемий – 1,1 против 15,3% случаев, $p < 0,0001$ (рис. 9). В отношении остальных побочных эффектов различий между группами не выявлено [17].

У пожилых пациентов особенно следует избегать развития гипогликемии: тяжелые гипогликемии повышают риск сердечно-сосудистых событий [28]. Следовательно, у таких больных саксаглиптин может стать альтернативой глимепириду.

1 РАЗ В ДЕНЬ®
КОМБОГЛИЗ ПРОЛОНГ®

(саксаглиптин+метформин
модифицированного высвобождения) таблетки

Прием
1 раз
в день²

Первая и единственная
в России фиксированная
комбинация иДПП-4* и метформина
модифицированного высвобождения
ДЛЯ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА В ДЕНЬ

КОМБОГЛИЗ **1 РАЗ В ДЕНЬ**
ПРОЛОНГ®

(саксаглиптин+метформин модифицированного
высвобождения) таблетки



- Надежный контроль глюкозы крови с доказанным отсутствием повышения риска нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти¹
- Прием 1 раз в день²
- Хорошая переносимость²
- Без увеличения массы тела²
- Низкий риск гипогликемии²

* ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа

Фиксированная комбинация саксаглиптина и метформина МВ (Комбоглиз Пролонг®)

Метаанализ исследований фиксированных комбинаций и отдельных таблетированных препаратов у пациентов с СД типа 2 показал, что при применении фиксированных комбинаций приверженность пациентов лечению повышается и улучшается гликемический контроль [29].

Изучение биоэквивалентности фиксированных комбинаций «саксаглиптин 5 мг/метформин МВ 500 мг» и «саксаглиптин 5 мг/метформин МВ 1000 мг» и отдельных таблетированных форм саксаглиптина и метформина МВ у здоровых добровольцев показало сопоставимость фармакокинетических параметров натощак и после приема пищи, а также хорошую их переносимость [30].

В России фиксированная комбинация саксаглиптина и метформина МВ представлена препаратом Комбоглиз Пролонг® (2,5 и 5 мг/1000 мг) (рис. 10). Дополнительным преимуществом

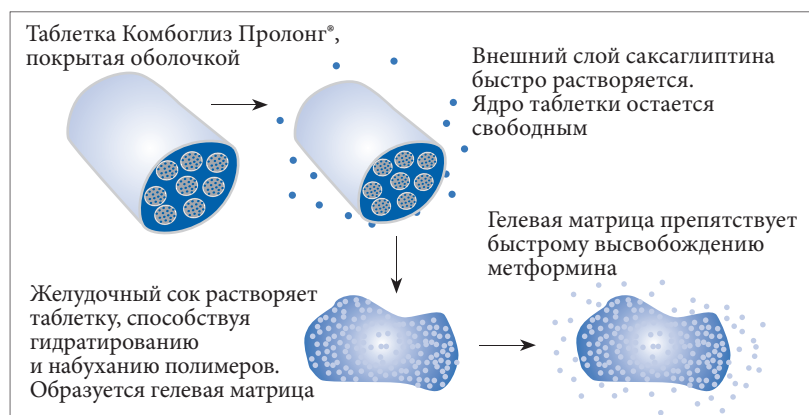


Рис. 10. Структура таблетки Комбоглиз Пролонг® (2,5 и 5 мг/1000 мг)

фиксированной комбинации является режим применения – один раз в день [31].

Вывод

Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность саксаглиптина в отношении улучшения гликемического контроля у пациентов с СД типа 2 как в составе моно-, так и комбинированной терапии. Прием саксаглиптина не ассоциируется с повышением совокупного

риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта.

Для старта терапии наиболее предпочтительна комбинация саксаглиптина и метформина. Комбинированную терапию саксаглиптином и метформином можно рекомендовать пациентам как молодого, так и пожилого возраста вследствие хорошей эффективности и переносимости, низкого риска развития гипогликемии, а также нейтрального влияния на массу тела. ☼

Литература

1. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
2. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 6. P. 540–559.
3. Inzucchi S.E., McGuire D.K. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond // *Circulation*. 2008. Vol. 117. № 4. P. 574–584.
4. Chacra A., Tan G., Apanovitch A. et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 9. P. 1395–1406.
5. Göke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 12. P. 1619–1631.
6. Göke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 4. P. 307–316.
7. Leibowitz G., Cahn A., Bhatt D.L. et al. Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and β -cell function in the SAVOR-TIMI 53 study // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 5. P. 487–494.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» // *Сахарный диабет*. 2011. № 1. С. 95–105.
9. Deacon C.F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1 // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 9. P. 2181–2189.
10. Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онглиза® с учетом изменений 1–5. Регистрационное удостоверение № ЛСР-008697/10 от 25.08.2010.
12. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C., Klein E. et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 10. P. 2401–2411.

13. DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J. et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 9. P. 1649–1655.
14. Rosenstock J., Gross J.L., Aguilar-Salinas C. et al. Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2013. Vol. 30. № 12. P. 1472–1476.
15. Nowicki M., Rychlik I., Haller H. et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. Vol. 65. № 12. P. 1230–1239.
16. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
17. Scherthaner G., Durán-García S., Hanefeld M. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION) // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 7. P. 630–638.
18. Li C.J., Liu X.J., Bai L. et al. Efficacy and safety of vildagliptin, saxagliptin or sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. Vol. 6. P. 69 // www.dmsjournal.com/content/6/1/69.
19. Kim Y.B., Kopcho L.M., Kirby M.S. et al. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118) // *Arch. Biochem. Biophys.* 2006. Vol. 445. № 1. P. 9–18.
20. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 5. P. 376–386.
21. Goke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide when added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // *ADA*. 2010. Abstr. 578-P.
22. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. FDA, 2008 // www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
23. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
24. Wolf R., Frederich R., Fiedorek F. et al. Evaluation of CV risk in saxagliptin clinical trials // *ADA*, 2009. Abstr. 8-LB.
25. Fu A.Z., Johnston S., Sheehan J. et al. Risk of hospitalization for heart failure with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs. sulfonylureas and with saxagliptin vs. sitagliptin in a U.S. // *ADA*, 2015. Poster 164-LB.
26. Schwartz S., Fonseca V., Berner B. et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 4. P. 759–764.
27. Pfitzner A., Paz-Pacheco E., Berglind N. et al. Saxagliptin initial combination with metformin provides sustained glycemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes // *ADA*, 2010. Abstr. 64-OR.
28. Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 15. P. 1410–1418.
29. Han S., Iglay K., Davies M.J. et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 6. P. 969–977.
30. Boulton D.W., Smith C.H., Li L. et al. Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects // *Clin. Drug Investig.* 2011. Vol. 31. № 9. P. 619–630.
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбоглиз Пролонг® с изменениями 1–3. Регистрационное удостоверение № ЛП-002068 от 14.05.2013.

A Unique Fixed Dose Combination of Saxagliptin and Modified Release Metformin (Kombiglyze Prolong®): High Efficacy and Safety in Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrtumyan, L.V. Yegshatyan

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Incidence of type 2 diabetes mellitus has been growing worldwide. Despite a variety of existing antidiabetic drugs, a search for agents displaying high efficacy and low side effects such as body weight gain and developing hypoglycemia still continues.

Benefits of the drug consisting of a fixed dose combination saxagliptin from dipeptidyl peptidase 4 inhibitor group together with a modified release metformin (Kombiglyze Prolong®) in correcting hyperglycemia are discussed in the review.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, saxagliptin, Kombiglyze Prolong



Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в работе XII Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2016», который пройдет 18–20 февраля 2016 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, необходимо связаться с официальным организатором конгресса и выставки ООО «МедЭкспо»:

+7 495 935-85-65 / +7 985 998-04-27 / m.roman@medexpo.pro / контактное лицо: **Мурашковский Роман Григорьевич**

Научная тематика конгресса:

Нарушения ритма сердца (общие вопросы)

Методы функциональной диагностики

Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования

Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы)

Катетерная абляция

Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма

Медикаментозное лечение аритмий

Аритмии сердца у детей

Хирургия сердца

Диспластическое сердце

Нейрокардиогенные обмороки

Сердце при стрессовых воздействиях

Эндоваскулярная хирургия

Организация аритмологической службы

Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация

Экспериментальные исследования

Электроника в медицине

Сестринское дело в аритмологии, кардиологии

Научно-организационный комитет: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ №31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, тел. +7 812 235 24 16 / cardiostim@cardiostim.ru

Координатор научно-организационного комитета –

Егорова Александра Дмитриевна, тел. +7 (921) 911-00-19, a.egorova@cardiostim.ru

18 – 20.02.2016

**«КАРДИОСТИМ» XII Международный конгресс
по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции
Северо-Западное отделение РАН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга



Метформин в лечении сахарного диабета типа 2

А.В. Зилов

Адрес для переписки: Алексей Вадимович Зилов, avzilov@hotmail.com

Метформин в настоящее время является базовым препаратом для лечения сахарного диабета (СД) типа 2. Его применение в качестве препарата первой линии связано как с высоким сахароснижающим эффектом, высоким профилем безопасности, незначительными ограничениями в использовании, так и с выраженным воздействием на факторы риска развития атеросклероза. Как следствие, на фоне приема метформина снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. Кроме того, метформин показал высокую эффективность в отсрочке развития СД типа 2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе, особенно молодого и среднего возраста. Появившийся не так давно метформин пролонгированного действия (препарат Глюкофаж Лонг) характеризуется не только высокой эффективностью в отношении нормализации гликемии, но и меньшим количеством побочных эффектов.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, метформин, Глюкофаж Лонг

Сахарный диабет (СД) – группа заболеваний, характеризующихся гипергликемией и развивающихся в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

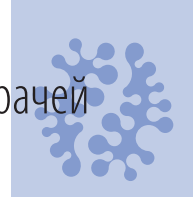
Во всех странах катастрофически растет заболеваемость СД. Так, в 2000 г. в мире насчитывалось более 160 млн пациентов, в 2015 г. их количество, по данным Международной федерации диабета, составило более 387 млн [1]. В Российской Федерации на 2015 г. зарегистрировано около 4 млн больных СД типа 2 [2].

Основные механизмы развития заболевания – резистентность к инсулину и нарушение его секреции. В настоящее время широко обсуждаются и такие механизмы, как нарушение инкретинового ответа и повышенная реабсорбция почками глюкозы. Они рассматриваются в качестве дополнительных препятствий нормализации уровня глюкозы в крови у данной категории пациентов.

СД типа 2, прежде всего инсулинорезистентность, является составной частью метаболического синдрома наряду с висцеральным ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией. К ти-

пичным проявлениям метаболического синдрома также относят нарушение фибринолитических свойств крови – гиперфибриногеномию, повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 1, микроальбуминурию и гиперурикемию. Необходимо отметить, что метаболический синдром и СД типа 2 – ведущие причины смерти в развитых странах Европы и Северной Америки. Развитие заболевания происходит поэтапно (рис. 1). Финал – стойкое снижение секреции инсулина. В этой связи одна из основных задач терапии – не только поддержание нормогликемии, но и сохранение резервных возможностей бета-клеток поджелудочной железы.

Поскольку нарушение углеводного обмена не единственное проявление СД, а гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к нарушению всех видов обмена веществ, компенсация заболевания осуществляется по нескольким направлениям. Первоочередное и важнейшее – нормализация гликемии – уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) или достижение целевых значений (рис. 2). Крупнейшее проспективное клиническое исследование UKPDS доказало, что снижение гликемии способствует профилактике прогрессирования и развития всех осложнений СД типа 2. Так, уменьшение уровня HbA1c на 0,9% снижает



общую смертность на 21%, сердечно-сосудистую – на 14%, риск нарушений микроциркуляторного русла – на 37%. При уменьшении значений HbA1c на 2 и 3% риск смерти у больных СД типа 2 сокращается на 42 и 63% соответственно. Следует отметить, что в группе пациентов с избыточным весом и ожирением, получавших метформин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, инсульта снизилась на 39 и 41% соответственно. Пролонгация наблюдения за пациентами показала, что указанные тенденции в группе получавших метформин сохранялись. Данное обстоятельство чрезвычайно важно: СД типа 2 сегодня относят к сердечно-сосудистым заболеваниям [3–5]. Риск сердечно-сосудистых катастроф или смерти от них у пациентов с СД типа 2 аналогичен таковому у пациентов с коронарным атеросклерозом или перенесенным инфарктом миокарда. Именно поэтому, подбирая терапию, необходимо учитывать ее потенциальное влияние на полиэтиологичность развития атеросклероза.

На начальных этапах СД типа 2, в отсутствие клинических симптомов и при умеренном повышении гликемии (до 8–10 ммоль/л), в качестве основного метода лечения можно рассматривать диету. Однако практика показывает, что через несколько месяцев от дебюта заболевания фармакологическое лечение требуется уже большинству пациентов. В связи с этим консенсусным решением экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (2006) рекомендовано назначать фармакотерапию сразу после постановки диагноза [6].

Действующие рекомендации Российской ассоциации эндокринологов дают четкие указания по старту и виду фармакотерапии при СД типа 2.

Препаратами первой линии являются бигуаниды. Единственный препарат данной группы, приме-

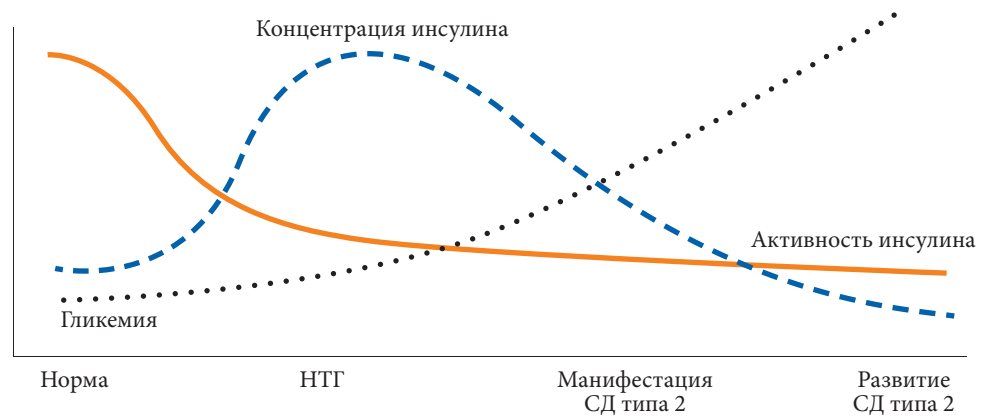
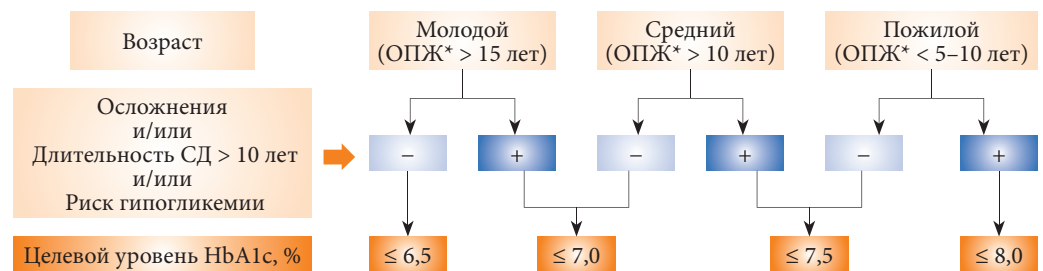


Рис. 1. Этапы развития СД типа 2



* Ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 2. Терапевтические цели по уровню HbA1c при СД типа 2

няемый при СД типа 2, – метформин. Безопасность метформина по сравнению с другими бигуанидами объясняется иной химической структурой.

Метформин используется в лечении СД типа 2 с 1957 г. К настоящему времени по данному препарату накоплен колоссальный клинический и научный опыт. Основное действие метформина можно определить как антигипергликемическое, а не сахароснижающее. В конце прошлого десятилетия установлено опосредованное влияние метформина на улучшение инкретинового эффекта у больных СД типа 2.

При СД типа 2 повышение продукции глюкозы печенью в ночные и ранние утренние часы приводит к повышению гликемии натощак. Основа данного процесса – инсулинорезистентность гепатоцитов, относительные порталы гипoinsулинемия и гиперглюкагонемия. Метформин блокирует ключевые ферменты глюконеогенеза и гликогенолиза – пируват-карбоксилазу, глюкозо-6-фосфатазу

и др., увеличивает синтез гликогена. Это приводит к снижению гликемии натощак.

До появления глитазонов бигуаниды были основными препаратами, воздействующими на инсулинорезистентность. Причина ее развития при СД типа 2 – нарушение механизмов пострецепторного действия инсулина. В результате снижается транслокация внутриклеточных транспортеров глюкозы, ее поступление в клетку и нарастает гликемия. Метформин воздействует как на рецепторы инсулина, повышая их аффинность, так и на киназную активность и фосфорилирование бета-субъединиц рецептора, усиливая их. Кроме того, усиливается синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию транспортеров глюкозы, что приводит к увеличению ее поглощения клетками печени, мышечной и жировой тканями. Снижение периферической инсулинорезистентности способствует нормализации метаболизма и поглощения глюкозы мышцами, печенью



Таблица 1. Эффективность сахароснижающих препаратов в отношении гликемии

Группа препаратов	Снижение уровня глюкозы в крови, мг/дл	Снижение HbA1c, %
Препараты сульфонилмочевины	40–60	1,0–2,5
Бигуаниды	53	1,0–2,0
Меглитиниды	30–40	1,1–1,5
Глитазоны	25–55	1,0–1,5
Блокаторы альфа-глюкозидаз	20–30	0,5–1,0
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4	30–40	0,5–0,8

Таблица 2. Снижение риска развития сосудистой патологии у пациентов с СД типа 2 на фоне приема различных препаратов

Препарат (исследование)	Снижение риска развития сосудистой патологии, %
<i>Препараты, влияющие на липидный профиль</i>	
Симвастатин (4S)	42
Правастатин (CARE)	27
Гемфиброзил (VA-HIT)	24
Фенофибрат (DAIS)	23
<i>Гипотензивные препараты</i>	
Фелодипин (HOT)	51
Эналаприл (HOPE)	25
Лозартан (LIFE)	24
Бета-блокаторы (BIP)	42
<i>Сахароснижающие препараты</i>	
Метформин (UKPDS)	39
Препараты сульфонилмочевины/инсулин (UKPDS)	16

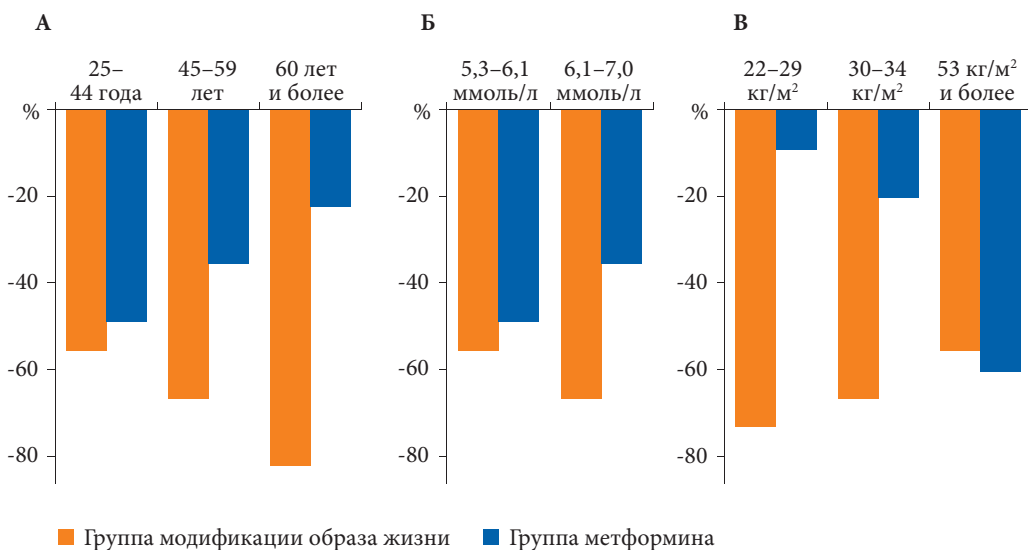


Рис. 3. Снижение риска развития СД типа 2 в исследовании DPP в зависимости от возраста пациентов (А), гликемии натощак (Б), индекса массы тела (В)

и жировой тканью. Как следствие, предотвращается развитие гипергликемии и поздних осложнений СД типа 2.

Антигипергликемический эффект метформина обусловлен также его влиянием на желудочно-кишечный тракт. Препарат способствует активации анаэробного гликолиза в тонкой кишке. Поступившая с пищей глюкоза превращается в лактат, который поступает в печень и включается в дальнейшие метаболические процессы. Очень важно, что такое превращение не имеет системного действия, поэтому риск развития лактацидоза не увеличивается. Еще один механизм воздействия метформина на прандиальную гликемию – через глюкозные транспортеры и замедление скорости всасывания глюкозы.

Доказано, что применение метформина пациентами с СД типа 2 и/или избыточной массой тела приводит к снижению уровня триглицеридов (до 30–45%), свободных жирных кислот (на 10–17%), замедлению липогенеза.

Клиническое и метаболическое действие метформина подтверждено не только в исследовании UKPDS, но и в других исследованиях (табл. 1 и 2).

Особое место отводится метформину и в профилактике развития СД типа 2. Так, результаты исследования DPP продемонстрировали снижение частоты развития заболевания на 31% в группе, получавшей метформин в дозе 850 мг два раза в сутки [7]. При этом отмечено, что эффективность метформина в отношении снижения риска перехода патологического процесса из стадии «нарушение толерантности к глюкозе» (НТГ) в стадию «СД типа 2» существенно повышается с увеличением массы тела и уменьшением возраста пациентов (рис. 3).

Лечение метформином следует начинать с дозы 500 мг (один раз в сутки во время ужина или на ночь). Максимальная доза – до 2,5–3 г/сут (в несколько приемов). Для метформина пролонгированного действия



УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ¹

ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия



**ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ уровня
глюкозы в крови в течение суток²

ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ в сравнении
с обычной формой метформина²

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ один раз в сутки^{3,4}

ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
пациентов терапии⁵



Информация для специалистов здравоохранения. Сокращённая инструкция по медицинскому применению ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ (Метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509. ФАРМГРУППА(Ы): гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг, 750 мг. ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (С_к креатинина <60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), шок; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. «Взаимодействие»); соблюдение гипокалорийной диеты (1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет. С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж[®] Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в году у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Нинкомед Дистрибьюшн Сентр», 159048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 937-5511; факс: (495) 502-16-25. www.nycomed.ru; russia@takeida.com.

Ссылки: 1. GelShield Diffusion System. Патент W099/47128. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565-72. 3. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(7): 721-729. 4. Инструкция по применению 5. Donnelly L.A. Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 338-342.



максимальная суточная доза – три таблетки по 750 мг, режим приема – однократно во время или после ужина.

В связи с накоплением лактата на фоне приема метформина препарат не рекомендовано назначать при тяжелой сердечно-сосудистой патологии, гипоксии любой этиологии и нарушениях функции печени. Необходимо отметить, что за последние годы не зафиксировано случаев фатального лактатацидоза.

В среднем частота развития лактатацидоза при приеме метформина составляет 0,03 случая на 1000 пациенто-лет. Установленные за последние десять лет случаи связаны с нарушением режима приема препарата. Связь между дозой метформина и развитием лактатацидоза не установлена.

У пожилых пациентов возможно снижение терапевтической дозы препарата в связи со снижением функции почек (инструкция по применению препарата Глюкофаж Лонг за 2015 г.).

Необходимо отметить, что на сегодняшний день показания к применению метформина расширены. Препарат можно принимать в дозе до 1000 мг/сут при хронической болезни почек на стадии 3А и 3Б, однако на стадии 3Б начинать лечение не рекомендуется. Препарат можно использовать у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, метформин является препаратом выбора для нормализации гликемии натощак. Монотерапию метформином также можно проводить при

незначительном (на 2–3 ммоль/л) превышении целевых показателей постпрандиальной гликемии у пациентов на диетотерапии. При высоких значениях гликемии целевые показатели, как правило, не достигаются и наиболее оптимальным представляется использование комбинаций препаратов, основу которых составляет метформин.

Последние десять лет в клинической практике применяется метформин замедленного высвобождения – Глюкофаж Лонг. Особенностью данной формы препарата является пролонгированное действие, что обеспечивает высокую эффективность (при приеме один раз в сутки) [8], лучшую переносимость терапии. Как следствие, повышается приверженность пациентов лечению. ⚙

Литература

1. IDF Annual Report, 2013 // www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR2013-final-rv.pdf.
2. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. 2014 // www.diabetesatlas.org.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
5. www.dtu.ox.ac.uk.
6. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 8. P. 1711–1721.
7. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
8. Feher M.D., Al-Mrayat M., Brake J., Leong K.S. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007. Vol. 7. № 5. P. 225–228.

Metformin in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

A.V. Zilov

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Aleksey Vadimovich Zilov, avzilov@hotmail.com

Currently, metformin is considered as a basal drug in treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Its administration as the first-line drug is related to both a high sugar-lowering effect, high safety profile, few limitations for use as well as pronounced impact on risk factors of developing atherosclerosis. As a result, a risk of developing cardiovascular diseases and related mortality are decreased. Moreover, metformin was demonstrated to be highly efficient by delaying development of T2DM in persons with impaired glucose tolerance, especially in young and middle-age patients.

Recently appeared Metformin with prolonged action (Glucophage Long) is characterized not only by high efficacy with regard to normalizing glycemic level, but smaller number of side effects as well.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, Glucophage Long

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента РФ

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

10 декабря 2015, Москва

Председатели

Петунина Н. А. – заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, зам. председателя аттестационной комиссии врачей по эндокринологии.

Мкртумян А. М. – заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук

В программе конференции

Новые медицинские технологии в лечении сахарного диабета II типа

Эволюция подходов к инсулинотерапии

Пероральные методы лечения: новейшие препараты

Современные возможности диагностики и лечения осложнений сахарного диабета

Профилактика сахарного диабета и его осложнений

Кардиоэндокринология: новые подходы к профилактике и лечению

Заболевания ЩЖ: современные возможности диагностики и лечения

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при различных эндокринных заболеваниях

Начало регистрации и работа выставки с 09.00

Начало научной программы конференции в 10.00

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru

или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Технический организатор

EEC Medical

Educational Event Coordinator



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Российская
медицинская академия
последипломного
образования

Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит

А.М. Мкртумян¹, С.В. Подачина¹, Е.В. Доскина², К.Н. Аблина¹

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

В настоящее время доказано, что нейропатия не самостоятельная болезнь, а симптом или проявление других соматических заболеваний. Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее частое осложнение сахарного диабета. Задачами клинициста являются ранняя диагностика, своевременная профилактика и лечение ДПН. Современный подход к терапии ДПН предполагает использование комбинированных препаратов, в частности препарата Кокарнит.

Ключевые слова: сахарный диабет, компенсация сахарного диабета, диабетическая полинейропатия, болевой синдром, комплексная терапия

Распространенность сахарного диабета (СД) приобретает угрожающие масштабы. Особую тревогу вызывают осложнения заболевания, приводящие к ранней инвалидизации и смерти пациентов. При СД типа 2 риск развития сердечно-сосудистых осложнений настолько высок, что в настоящее время заболевание относится к группе сердечно-сосудистых [1, 2].

Главная причина развития осложнений – хроническая гипергликемия. Метаболизм глюкозы у больных СД нарушается в результате дефицита инсулина или инсулинорезистентности периферических тканей.

Утилизация глюкозы в инсулинзависимых тканях – печени, жировой ткани, мышцах осуществляется при участии инсулина [3].

Связываясь со специфическим рецептором на поверхности клеточной мембраны, инсулин способствует экспрессии глюкозного транспортера 4 в мышечной и жировой тканях и поступлению глюкозы внутрь клетки.

Инсулиннезависимые ткани (эндотелий, нервная ткань, хрусталик) также используют глюкозу в качестве энергетического материала. Глюкоза в эти ткани поступает беспрепятственно, в частности в нервную ткань – путем диффузии.

Помимо глюкозы нервной клетке необходим кислород [4].

В клетке глюкоза расщепляется до пирувата, который при прохождении цикла Кребса окисляется с образованием аденозинтрифосфата (АТФ). Собственные запасы глюкозы и кислорода в нервной клетке

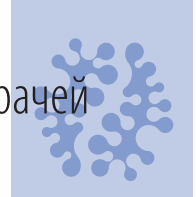
крайне малы, и для ее удовлетворительного функционирования необходимо их постоянное поступление [5].

Метаболизм глюкозы осуществляется и в теле нейрона, и в его отростках, шванновских клетках (миелиновой оболочке). Следовательно, все структуры нервной ткани способны синтезировать АТФ.

Функция нервной клетки заключается в проведении нервного импульса, который зависит от градиента концентрации ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки. АТФ необходима для поддержания активности Na^+/K^+ -АТФазы – фермента, участвующего в генерации нервного импульса и транспорте ионов против градиента концентрации [6].

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия (ДН) – наиболее частое осложнение СД. Первая монография, посвященная неврологическим осложнениям СД, вышла в 1864 г. (автор Ш.-Я. Маршал де Кальви) [7], однако клинические описания пациентов с СД и болевым синдромом и парестезиями в нижних конечностях появились уже в 1798 г. [8]. Впервые клиническую классификацию ДН предложил В.М. Прихожан (1981 г.). Он описал центральную и периферическую ДН,



острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы [9]. В 1998 г. была принята классификация, подразделяющая ДН на доклиническую и клиническую [10].

У пациентов с СД типа 1 клинические проявления диабетической полинейропатии (ДПН) обычно выявляются через пять лет после манифестации заболевания [11, 12]. У больных СД типа 2 – одновременно с диагностированием заболевания. Необходимо отметить, что симптомы периферической ДН наблюдаются у 50–70% пациентов. Однако результаты электромиографического исследования свидетельствуют о наличии заболевания у всех страдающих СД.

Признаками периферической ДН являются жалобы на онемение, боль в ногах, мышечную слабость, зябкость конечностей, парестезии. Симметрично нарушается температурная, тактильная и болевая чувствительность, развивается гипо- и арефлексия. Кроме того, отмечаются трофические нарушения вплоть до язвенных дефектов тканей, нарушение потоотделения, изменение цвета кожных покровов [13].

Большой проблемой для врача и пациента является автономная (висцеральная) ДН [14].

В 1986 г. D.J. Ewing выделил две группы расстройств вегетативной регуляции у больных СД: клинически явные и бессимптомные. Он также показал зависимость продолжительности жизни больных от наличия или отсутствия автономной ДН [15]. Клинические проявления заболевания настолько разнообразны, что часто маскируют истинную причину плохого самочувствия больного.

Наиболее опасная форма автономной ДН – кардиоваскулярная. Для нее характерна синусовая тахикардия, ригидный сердечный ритм, ортостатическая гипотония, безболевые стенокардия и инфаркт миокарда, изменения на электрокардиограмме: депрессия ST, удлинение интервала QT, инверсия зубца T.

Поздняя диагностика и отсутствие терапии на ранних стадиях становятся причиной инвалидизации и высокой смертности больных СД [16]. Автономная ДН характеризуется множественными дисфункциями желудочно-кишечного тракта: рефлюкс-эзофагитами, дисфагиями, тошнотой, рвотой, атонией желудка и гастропарезом, энтеропатией с усилением моторики кишечника с профузными поносами или стойкими, не поддающимися терапии запорами.

К нарушениям мочеполовой системы при автономной ДН относятся эректильная дисфункция, мочевого рефлюкс, атония мочевого пузыря.

У больных с длительным течением СД на фоне автономной ДН нарушается адреналин-опосредованная клиника гипогликемического состояния: внезапное развитие эпизодов тяжелой гипогликемии [17].

Патогенез

Морфологические изменения нервной ткани у больных СД достаточно специфичны и отмеча-

ются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Они характеризуются уменьшением числа аксонов в нервных стволах. Сначала поражаются более тонкие, безмиелиновые волокна, в дальнейшем происходят истончение и демиелинизация нервных волокон, повреждение шванновских клеток вплоть до полной их дегенерации. Все это приводит к денервации тканей. При этом дегенеративные изменения происходят и в нервных ганглиях, в результате чего уменьшается число клеточных структур [18].

Для адекватного терапевтического воздействия необходимо учитывать механизмы, лежащие в основе указанных изменений. Наиболее доказанными на сегодняшний день являются метаболический и сосудистый (см. рисунок).

В условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и, как следствие, гипергликемии происходит активация полиолового пути – пути утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии



Рисунок. Патогенез ДН



посредством него утилизируется около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии вследствие активации полиолового пути происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы). В результате в нервных клетках накапливается сорбитол, а также происходит каскад метаболических изменений: истощение эндогенного антиоксиданта таурина, усиление аутоокисления глюкозы и накопление кислородосодержащих свободных радикалов.

Нарушение утилизации глюкозы через полиоловый путь, снижение образования АТФ и активности Na^+/K^+ -АТФазы приводят к накоплению внутриклеточного Na^+ и структурным изменениям нейтронов, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам.

Вследствие накопления сорбитола снижается поступление миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор Na^+/K^+ -АТФазы [19].

Еще одно метаболическое нарушение в условиях гипергликемии – гликирование белков, в частности белковых структур нервного волокна. Гликирование – процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкозы, фруктозы) и аминокислотной группы белковой молекулы без участия ферментов.

Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости нервного волокна. Гликирование ферментов (альдозоредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) – к увеличению энергетического дефицита в нервной клетке.

Помимо метаболических нарушений на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров – *vasa nervorum*. Гипергликемия вызывает эндотелиальную дисфункцию. Механизм – избыточная продукция вазоконстрикторных факторов (эндотелина I, ангиотензина), подавление синтеза простагландина, оксида азота (NO) – сосудорасши-

ряющих и антиагрегантных факторов.

Роль NO не ограничивается расширением локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеинов низкой плотности, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина и др.

У больных СД отмечается эндотелиальная дисфункция с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламелина. Указанные изменения приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и сниженным синтезом АТФ. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. Причинами избыточного образования свободных радикалов считаются гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активация полиолового пути.

Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. Мишенью свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество пироксинитрит (ONOO). Дегградация NO усиливается и вследствие повышенного образования супероксидного аниона – продукта окислительного стресса.

При активации полиолового пути у больных СД резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина.

У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и вос-

становленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому преобладают прооксидантные факторы.

В экспериментальной эндокринологии доказана возможность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока [5, 20].

Терапия

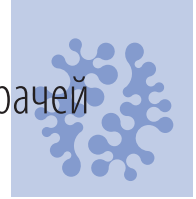
Результаты исследований UKPDS и DCCT доказали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена [21, 22]. Так, в исследовании DCCT благодаря поддержанию адекватного контроля гликемии прогрессирование ретинопатии снизилось на 54%, риск развития ретинопатии – на 76%, микроальбуминурии – на 39%, нейропатии – на 60%. В исследовании UKPDS снижение гликированного гемоглобина на 1% способствовало уменьшению смертности от СД на 21%, частоты острого коронарного синдрома – на 14%, риска развития микроангиопатии – на 37%, нарушения периферического кровообращения – на 43%. Следовательно, основным условием профилактики и лечения осложнений СД является стойкая компенсация углеводного обмена. Однако при ДПН этого бывает недостаточно.

В терапии ДПН выделяют два направления:

- патогенетическое – для восстановления пораженных нервов и улучшения проведения возбуждения в нервных клетках;
- симптоматическое – для уменьшения боли.

Кокарнит

Принимая во внимание четыре составляющих успешной терапии – эффективность, безопасность, комплаентность и удобство в применении, разрабатываются и модернизируются лекарственные препараты, в состав которых входит несколько компонентов.



К таким препаратам относится Кокарнит компании World Medicine (ЛП 002839 от 23.01.2015) (табл. 1).

Согласно исследованиям, проведенным в Германии (2015 г.), плазменная концентрация пиридоксальфосфата (активная форма витамина В₆) у пациентов с СД достоверно ниже по сравнению с пациентами контрольной группы. При наличии микроальбуминурии этот показатель снижается еще более выраженно.

Дефицит витамина В₁₂ по результатам измерения концентрации голотранскобаламина и метилмалоновой кислоты в плазме крови отмечался реже, чем дефицит витаминов В₁ и В₆. Он выявлялся у 6,8% пациентов с СД, при наличии микроальбуминурии – у 8,7%.

По данным других исследований (2000, 2003, 2007 гг.), распространенность дефицита витамина В₁₂ среди лиц пожилого возраста составляет от 5 до 40%. У пациентов с СД, особенно пожилого возраста, отмечается высокая частота атрофического гастрита и ассоциированной с ним мальабсорбции кобаламина. Высокий уровень гомоцистеина, обусловленный дефицитом витамина В₁₂, приводит к прогрессированию атеросклероза. В то же время низкий уровень цианокобаламина в сыворотке крови связан с повышением риска когнитивного дефицита в два – четыре раза, особенно у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями и неудовлетворительной компенсацией СД.

Согласно результатам многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (2012), длительное лечение СД типа 2 метформином ведет к дефициту витамина В₁₂. При этом снижение уровня витамина В₁₂ носит прогрессирующий характер.

Установлено также снижение фолевой кислоты у пациентов, длительно получавших метформин. В ряде исследований доказано, что аспирин может уменьшить

Таблица 1. Состав препарата Кокарнит

Активное вещество	Количество, мг	Вспомогательное вещество
Никотинамид	20	Глицин
Кокарбоксилаза	50	Метилпарагидроксибензоат
Цианокобаламин	0,5	Пропилпарагидроксибензоат
Динатрия АТФ тригидрат	10	Одна ампула растворителя содержит лидокаина гидрохлорид 10 мг, воду для инъекций до 2 мл

Таблица 2. Эффекты компонентов препарата Кокарнит

Компонент	Действие
Кокарбоксилаза	Увеличивает метаболическую активность кардиомиоцитов, просвет коронарных сосудов Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления Участвует в углеводном обмене: входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего декарбоксилирование кетокилот, устраняет метаболический ацидоз Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость и усвоение Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос Na через нейрональную мембрану
Никотинамид	Регулирует процессы фосфорилирования и метаболизма воды и электролитов, улучшает энергетический обмен Оказывает незначительное сосудорасширяющее действие (за счет увеличения высвобождения из тканей гистамина, брадикинина), а также укрепляет стенки кровеносных сосудов Участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена (входит в состав никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата)
Цианокобаламин	Участвует в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также в миелинизации нервных волокон Оказывает гемопоэтическое действие, повышает регенерацию тканей, регулирует свертывающую систему крови
Динатрия АТФ тригидрат	Влияет на сократительную функцию скелетной и сердечной мышц, в результате улучшается поступление крови к сердечной мышце Участвует в обмене веществ Участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах и передачу возбуждения с блуждающего нерва к сердцу Усиливает коронарное и мозговое кровообращение

всасывание витамина В₁₂ в желудочно-кишечном тракте на 55%. Получены данные о развитии мегалобластной анемии на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. Именно поэтому уровень витамина В₁₂ необходимо контролировать у всех больных, получающих аспирин более месяца [23].

Таким образом, применение препаратов, содержащих витамины В₆ и В₁₂, является обоснованным и целесообразным у пациентов с СД.

В табл. 2 перечислены эффекты компонентов препарата Кокарнит. Боль является частой жалобой при полинейропатии. Она может быть жгучей или ноющей, хронической или развиваться стремительно в течение нескольких недель и даже дней (острая форма). Лидокаин, входящий в состав Кокарнита, помогает купировать болевой синдром.

Эффективность и безопасность Кокарнита доказаны во многих клинических исследованиях, ре-



Таблица 3. Результаты трех исследований эффективности комплексного препарата Кокарнит при лечении различных видов нейропатии (диабетической и алкогольной)

№ п/п	Материал и методы исследования	Результаты и/или выводы
1	<p>45 пациентов (32 женщины и 13 мужчин) с диагнозом «дистальная симметричная полинейропатия».</p> <p>Оценивали:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ жалобы; ✓ данные клинико-неврологического обследования; ✓ электрокардиографии; ✓ реовазографии; ✓ показатели углеводного обмена 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Антидиабетическая терапия в сочетании с препаратом Кокарнит по сравнению с антидиабетической терапией более эффективна и способствует быстрому лечению ДПН. 2. У пациентов основной группы улучшение клинической картины было более выраженным по сравнению с пациентами контрольной группы. 3. За более короткий срок уменьшились клинические симптомы у пациентов с наименьшей длительностью СД ($2,3 \pm 0,7$ года). 4. Наблюдался более выраженный и быстрый регресс (уже на шестой день лечения) таких симптомов, как онемение и покалывание в нижних конечностях, более длительный – в отношении мышечных судорог и жжения (симптомы сохранялись и на 14-й день лечения). 5. Комплексное лечение привело к более выраженному снижению интенсивности боли. 6. Неврологический осмотр выявил более быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности в основной группе по сравнению с контрольной группой. Восстановление мышечной силы и оживление ахиллова рефлекса было достигнуто у 11 пациентов (24,4%)
2	<p>36 пациентов (22 женщины и 14 мужчин) с верифицированным СД (СД типа 1 – 12 человек, СД типа 2 – 24) и дистальной ДПН.</p> <p>Оценивали:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ жалобы; ✓ данные клинико-неврологического обследования; ✓ электрокардиографии; ✓ электронейромиографии; ✓ показатели энергетического обмена (холестерин и триглицериды) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Препарат Кокарнит в комплексном лечении ДПН способствует улучшению течения заболевания, уменьшению потребности в анальгетиках, увеличению силы в конечностях и восстановлению в них чувствительности, быстрому купированию сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма у пациентов с автономной ДН. 2. Кокарнит регулирует липидный обмен, препятствует накоплению в крови свободных жирных кислот (возможно, за счет их эффективной утилизации как субстратов окисления). 3. Препарат хорошо переносится
3	<p>22 пациента (мужчины в возрасте от 29 до 41 года), обратившиеся в наркологическую клинику по поводу алкогольной зависимости. У всех пациентов выявлена психическая и физическая зависимость от алкоголя: наличие стойкого патологического влечения к алкоголю, значительное увеличение толерантности, психопатологическая и соматоневрологическая симптоматика, начальные изменения личности.</p> <p>Оценивали:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ соматический статус; ✓ неврологический статус; ✓ психическое состояние; ✓ показатели клинического анализа крови и мочи, гликемии, печеночных проб; ✓ данные электрокардиографии 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Современные формы алкогольной зависимости отличаются масштабными постинтоксикационными неврологическими поражениями периферической нервной системы. Это в короткие сроки приводит к формированию алкогольной полинейропатии с высоким риском нетрудоспособности и инвалидизации. 2. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение мембранного плазмафереза и препарата Кокарнит в состав терапевтических и восстановительно-реабилитационных мероприятий у больных с алкогольной зависимостью, коморбидной с полинейропатией. 3. Разработанный метод лечения купирует постинтоксикационные неврологические расстройства значительно эффективнее, чем существующие методы терапии. 4. Применение интенсивных методов детоксикации (плазмаферез) и фармакологической коррекции (Кокарнит) должно быть клинически обоснованным

зультаты трех из них представлены в табл. 3 [24, 25].

Важно отметить, что при применении препарата Кокарнит не наблюдается покраснения кожных покровов и чувства жара, тахикардии, головокружения, выраженного снижения артериального давления.

Заключение

Лечение ДПН должно быть комплексным. Пациентам показаны

сахароснижающие препараты для оптимального контроля гликемии, а также препараты, в состав которых входят компоненты, действующие на разные мишени метаболизма. Речь, в частности, идет о кокарбоксилазе, которая улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы; никотинамиде, который участву-

ет в метаболизме жиров, протеинов, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, гликогенолизе и в отличие от никотиновой кислоты не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, препятствует демиелинизации нерва; цианокобаламине; АТФ, который регулирует энергетический обмен. Все указанные вещества содержатся в препарате Кокарнит. ☺

КОКАРНИТ

Аденозитрифосфат (АТФ) 10 мг
Кокарбоксилаза (В₁) 50 мг
Никотинамид (РР) 20 мг
Цианокобаламин (В₁₂) 500 мкг



ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ОРГАНИЗМА



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical company

Регистрационный номер ЛП-002839
Дата регистрации 23.01.2015

Реклама



Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М., 1998.
2. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (проект 2012 года) / под ред. Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнова, Ю.Н. Беленкова, 2012 // www.scardio.ru.
3. Yang X., Ongusaha P.P., Miles P.D. et al. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance // Nature. 2008. Vol. 451. № 7181. P. 964–969.
4. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
5. Thornalley P.J. Glyoxalase I – structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation // Biochem. Soc. Trans. 2003. Vol. 31. Pt. 6. P. 1343–1348.
6. Ленинджер А. Основы биохимии. М.: Мир, 1985.
7. Marchal de Calvi Ch.-J. Recherches sur les accidents diabétiques et essai d'une théorie générale de diabète. Asselin und Labé. 1864.
8. Rollo J. Cases of the Diabetes Mellitus. 2nd ed. London: Dilly, 1798.
9. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). М.: Медицина, 1981.
10. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.
11. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. и др. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Методические рекомендации. М., 2004.
12. Shalitin S., Josefsberg Z., Lilos P. et al. Bedside scoring procedure for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 15. № 5. P. 613–620.
13. Котов С.В. Диабетическая нейропатия. М., 2000.
14. Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухамедзянов Р.З. Диабетические нейропатии // Вестник неврологии. 2000. № 3–4. С. 59–67.
15. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy // Q. J. Med. 1980. Vol. 49. № 193. P. 95–108.
16. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу. Харьков, 2010.
17. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Circulation. 2007. Vol. 115. № 3. P. 387–397.
18. Berrone E., Beltramo E., Solimine C. et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfothiamine in vascular cells cultured in high glucose // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281. № 14. P. 9307–9313.
19. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. Aunifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
20. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage // Nature. 2000. Vol. 404. № 6779. P. 787–790.
21. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
22. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
23. Вуду Л., Парнауц К., Ткаченко О. Эффективность препарата Кокарнит в лечении дистальной полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // www.worldmedicine.uz/scientific-publications/cocarnit/133.htm#sthash.xazYRZic.dpuf.
24. Литвиненко Л.А., Короленко Г.Г. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии // Медицинские новости. 2009. № 3. С. 67–68.
25. Сосин И.К., Чуев Ю.Ф., Гончарова Е.Ю. и др. Современные патогенетические критерии интегрированной терапии алкогольной полинейропатии в наркологической клинике // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2013. № 1. С. 73–82.

Effective Treatment of Diabetic Neuropathy with a Complex Drug Kokarnit

A.M. Mkrtyumyan¹, S.V. Podachina¹, Ye.V. Doskina², K.N. Ablina¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrtyumyan, vagrshot@mail.ru

It has been proven that as a rule, neuropathy is not an independent disease but is a symptom or manifestation of somatic diseases. Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most frequent complication in patients with diabetes mellitus, and the aim of the clinician is the earliest diagnostics of diabetic polyneuropathy, as well as due and early prevention and treatment of DPN. Therapy with combination drug Cocarnit is one of contemporary methods for DPN management.

Key words: diabetes mellitus, compensation of diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pain, holistic therapy



Ежегодный Международный Форум Питание и здоровье

Health & Nutrition

15–16 февраля 2016 года

ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И ФАРМАЦЕВТИКИ

Председатель организационного комитета

Б.С.Каганов

председатель Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, президент Федерации педиатров стран СНГ, профессор, член-корреспондент РАН

Соорганизаторы Форума

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское маркетинговое агентство (Россия)

Научная программа

- Активное долголетие и современные технологии антистарения
- Метаболические маркеры старения организма
- Ожирение и метаболический синдром
- Сахарный диабет и избыточный вес
- Инсульт, инфаркт, хроническая сердечная недостаточность и питание
- Роль микроэлементов в формировании сердечно-сосудистой патологии
- Остеопороз и ожирение
- Диетотерапия при хронических заболеваниях печени
- Вопросы энтерального и парентерального питания
- Пищевая аллергия
- Репродуктивное здоровье и питание женщин
- Реабилитационные программы в практике диетолога
- Диетотерапия детей раннего возраста
- Питание здорового и больного ребенка
- Культура питания
- Нейробиологические основы нарушений пищевого поведения
- Функциональные продукты и здоровье человека

- Витамины и БАД к пище
- Здоровый образ жизни и здоровое питание
- Инновационные пищевые продукты

Тезисы

Тезисы, поданные в оргкомитет, публикуются **бесплатно**.

Тезисы должны быть присланы **не позднее 30 декабря 2015 г.** на сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте).

Выставка

Выставка **Health & Nutrition** собирает на своей площадке производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- вода и напитки
- товары для здоровья и др.

ВХОД НА ФОРУМ И ВЫСТАВКУ СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос

Участники Форума, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов Форума (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская и популярная литература и др.).

Регистрационный взнос для физических лиц, оплаченный **до 1 февраля 2016 г.**, составляет 1500 руб., **с 1 по 12 февраля 2016 г.** и в дни работы Форума – 2500 руб.

Члены НОД, оплатившие членский взнос за 2015 г., освобождаются от уплаты регистрационного взноса

Информацию о вступлении в НОД можно получить на сайте www.congress-pitanie.ru либо в секретариате НОД по адресу: nodinform@gmail.com

On-line оплата с помощью банковской карты
на сайте Форума www.congress-pitanie.ru

Дополнительная информация

Сафронова Анна Николаевна (участие в научной программе Форума), e-mail: congress@nadm.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Форума),

тел.: +7 (495) 517-7055, тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: mtv@nadm.ru

Карпинская Елена Александровна (регистрационный взнос и тезисы), тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (размещение в гостинице), тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

7–11 декабря 2015



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

25-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

9-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
expocentr.pf



реклама



Организаторы:

- Государственная дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЗАО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения в РФ

12+

ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ



РУССКОЕ
ОБЩЕСТВО
КАРДИОХИРУРГОВ



РНОТ

10–11 декабря 2015 г., Москва
Следите за новостями на сайте OSSN.RU

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20

СЕРДЕЧНАЯ'2015
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Вессел Дуэ Ф

сулодексид

Патогенетическое лечение
сосудистых осложнений
сахарного диабета

Диабетическая
ретинопатия
Диабетическая
нефропатия

Благодаря комплексному
воздействию на сосудистую
стенку и систему гемостаза

РЕКЛАМА

Инструкция по применению

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (сулодексид). Регистрационные удостоверения П N012490/01 и П N012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтное средство прямого действия. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, капсулы. Каждая ампула (2 мл) содержит: Сулодексид 600 ЛЕ (липопротеинлипазная единица). Каждая капсула для приема внутрь содержит: Сулодексид 250 ЛЕ. **Показания к применению:** ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флебопатии, тромбозы глубоких вен; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарининдуцированной тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет ее. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения сулодексиде с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа 1 во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. **Противопоказания:** гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). **Способ применения и дозы:** Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения болюсно или капельно, предварительно растворенного в 150-200 мл физиологического раствора, в течение 15-20 дней. Затем в течение 30-40 дней препарат назначают внутрь по 1 капсуле 2 раза в день между приемами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента, по усмотрению врача режим дозирования может быть изменен. **Побочное действие:** тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кожная сыпь различной локализации, боль, жжение, гематома в месте инъекции. Симптомы передозировки – кровоточивость или кровотечение. Значимого взаимодействия препарата Вессел Дуэ Ф с другими лекарственными препаратами не установлено. При применении сулодексиде не рекомендуется одновременно использовать препараты, влияющие на систему гемостаза, в качестве антикоагулянтов (прямых и непрямых) и антиагрегантов. При применении препарата необходим контроль коагулограммы. В начале и конце лечения целесообразно определить активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, время кровотечения и время свертывания. Препарат увеличивает показатель активированного частичного тромбопластинового времени приблизительно в полтора раза. На способность вождения автомобиля и управления механизмами препарат не влияет. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфа Вассерманн». Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ALFA WASSERMANN

ООО «Альфа Вассерманн»
115114 г. Москва, Дербеневская набережная 11 А, сектор 2 , офис 524
Тел/факс: (495) 9136839