

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

27
2014

эндокринология №3

Клиническая эффективность

Безопасная фармакотерапия ожирения

**Роль аналогов инсулина
продолжительного действия
в лечении сахарного диабета**

Лекции для врачей

Все ли мы знаем о левотироксине?

Медицинский форум

**Мониторинг заболеваний
гипоталамо-гипофизарной области**

Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

2–5 сентября 2014 г.

г. Ялта, ул. Дражинского, д. 50,
отель «Ялта Интурист»

В программе медицинского конгресса конференции для врачей следующих специальностей:

кардиологов, неврологов, психиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, пульмонологов, ревматологов, оториноларингологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, офтальмологов, анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, врачей КЛД, неонатологов, реабилитологов, хирургов.



На мероприятии планируются конференции, круглые столы, мастер-классы, выставочная экспозиция

Основные темы конгресса

Актуальные вопросы эндокринологии, рациональная антимикробная терапия внебольничных инфекций дыхательных путей, новости медицинской техники, интенсивная терапия: сегодня и завтра, актуальные вопросы урологии, современные аспекты акушерства и гинекологии, управление в сфере здравоохранения, актуальные вопросы психиатрии, современные аспекты неонатологии и педиатрии, актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии, современная офтальмология, клиническая лабораторная диагностика – современные возможности, современные аспекты гастроэнтерологии, актуальные вопросы терапии и кардиологии, актуальные вопросы инфектологии.

В конгрессе примут участие 500 специалистов в области медицины:

- главные врачи, руководители структурных подразделений и практикующие врачи лечебно-профилактических и амбулаторно-поликлинических учреждений
- руководители и представители санаторно-курортных и оздоровительных учреждений, ведущие специалисты в области курортной и восстановительной медицины, реабилитации, лечебной физкультуры
- руководители и специалисты научных центров, научно-исследовательских институтов, образовательных учреждений
- российские и зарубежные компании, представляющие медицинское оборудование, фармацевтические препараты, медицинские изделия и технологии

Организатор: Министерство здравоохранения Республики Крым, Управление здравоохранения г. Севастополя

Официальные партнеры: журнал «Hi + Med. Высокие технологии в медицине», журнал «Медицинский форум»

Информационный партнер: Специализированный журнал «МЕДИЦИНА»

Технический организатор: Группа компаний «МЕДФОРУМ»



Контакты: 7 (495) 234-07-34 доб. 181, m.osadskaja@webmed.ru

Эффективная
фармакотерапия. 27/2014.
Эндокринология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Медицинские новости

Сахарный диабет: болезнь одного человека или всей семьи? 4

Вместе против остеопороза 8

Клиническая эффективность

С.В. ПОДАЧИНА
Глибенкламид: эффективная терапия сахарного диабета 10

А.М. МКРТУМЯН, Л.А. ЖУКОВА, М.Е. ЯНОВСКАЯ
Новая возможность безопасной фармакотерапии ожирения 16

И.Р. ЯРЕК-МАРТЫНОВА, М.Ш. ШАМХАЛОВА, Н.В. ЗАЙЦЕВА,
М.В. ШЕСТАКОВА
Ранняя инсулинотерапия у больных сахарным диабетом 22

И.И. ДУБИНИНА, С.В. БЕРСТНЕВА
Особенности заместительной терапии левотироксином
у больных сахарным диабетом и гипотиреозом 28

Обзор

И.Р. ЯРЕК-МАРТЫНОВА, М.Ш. ШАМХАЛОВА, Н.В. ЗАЙЦЕВА,
М.В. ШЕСТАКОВА
Новые перспективы комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа 34

Лекции для врачей

Л.Ю. МОРГУНОВ
Левотироксин: все ли мы о нем знаем? 40

Медицинский форум

II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ
«Инновационные технологии в эндокринологии»
Сателлитный симпозиум компании «Ипсен Фарма»
Регистры и мониторинг заболеваний
гипоталамо-гипофизарной области 46

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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 Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Contents

People. Events. Dates

Medical news

Diabetes mellitus: disease of a person or a family? 4

Together against osteoporosis 8

Clinical efficacy

S.V. PODACHINA

Glibenclamide: effective therapy for diabetes mellitus 10

A.M. MKRTUMYAN, L.A. ZHUKOVA, M.Ye. YANOVSKAYA

A new opportunity for safe pharmacotherapy of obesity 16

I.R. YAREK-MARTYNOVA, M.Sh. SHAMKHALOVA, N.V. ZAYTSEVA,

M.V. SHESTAKOVA

Early insulin therapy in patients with diabetes mellitus 22

I.I. DUBININA, S.V. BERSTNYOVA

Levothyroxine replacement therapy in patients with diabetes mellitus

and hypothyroidism 28

Review

I.R. YAREK-MARTYNOVA, M.Sh. SHAMKHALOVA, N.V. ZAYTSEVA,

M.V. SHESTAKOVA

New horizons in combination drug therapy for type 2 diabetes mellitus 34

Clinical lectures

L.Yu. MORGUNOV

Levothyroxine: do we know all about it? 40

Medical forum

II All-Russia congress with CIS-participation

‘Innovative technologies in endocrinology’

Ipsen Pharma satellite symposium

Registers and monitoring of the diseases

of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis 46



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я
Международная
специализированная
выставка



аптека

МОСКВА

2014

8-11
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

- лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены
- гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы, лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов
- фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология

ОРГАНИЗАТОР

МОСКВА, РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA, AUSTRIA

EUROEXPO

Exhibitions and Congress Development GmbH

www.aptekaexpo.ru



Сахарный диабет: болезнь одного человека или всей семьи?

Эндокринологи рассматривают поддержку со стороны родственников как путь к улучшению комплаентности пациентов. Однако лишь 3/4 родственников пациентов с сахарным диабетом 2 типа интересуются результатами посещения врача. На этом их вовлеченность в проблему и поддержка заканчиваются. В то же время и больные диабетом, и их родные, и врачи говорят о важности и необходимости поддержки пациентов со стороны близких. Об этом свидетельствуют и результаты опроса, проведенного Ipsos Healthcare по заказу компании «Лилли». Всего в опросе приняло участие около 800 человек из семи городов России.

На сегодняшний день сахарный диабет 2 типа является самой распространенной патологией в структуре эндокринных заболеваний – 90% случаев. К сожалению, заболевание входит в разряд хронических, то есть остается с пациентом на всю жизнь. Однако, как отмечают специалисты, сахарный диабет вполне успешно поддается компенсации. Ключевую роль здесь играют своевременно поставленный диагноз, проведение адекватного лечения и выполнение рекомендаций врача.

Как отметила Олеся ГУРОВА, к.м.н., врач-эндокринолог Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, лечение сахарного диабета направлено прежде всего на предотвращение поздних осложнений заболевания. При неадекватном лечении постоянно повышенный уровень глюкозы в крови приводит к поражению

мелких и крупных кровеносных сосудов, поэтому вероятность развития инфаркта или инсульта, а также заболевания почек очень высока.

Несмотря на появление в арсенале врачей эффективных таблетированных сахароснижающих препаратов и инсулинов, в нашей стране почти половина пациентов с сахарным диабетом не достигает целевых показателей гликемии. Одной из причин является несоблюдение больными рекомендаций по лечению. Недостаточная комплаентность пациентов подтверждается как врачами, так и родственниками пациентов с диабетом, принявшими участие в опросе.

Светлана ЕЛИЗАРОВА, медицинский советник по эндокринологии компании «Лилли», заметила, что зачастую заболевание компенсируется не так, как хочет врач. Почему так происходит? Причин можно найти много. Если задать этот вопрос врачу, он ответит:

«Пациент не выполняет моих рекомендаций». А просто ли выполнять рекомендации? Нет, совсем не просто.

Сахарный диабет – заболевание, которое требует от пациентов изменения привычного образа жизни. Прежде всего это связано с режимом питания, повышением их физической активности, необходимостью контролировать массу тела, регулярного самоконтроля, постоянно принимать сахароснижающие препараты или инсулин и т. д. И многие пациенты не готовы к этому. Главная проблема – боязнь перемен. Вот что об этом говорит Лариса РУДИНА, к.п.н., доцент Института психологии Российской академии наук: «Пожалуй, ни для одного хронического заболевания компенсации его течения так не зависит от стиля жизни пациента, как при диабете. Но „приговор“ к здоровому образу жизни вызывает и страх, и отчаянное



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ:

БОЛЕЗНЬ ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА ИЛИ ВСЕЙ СЕМЬИ?



1

Пациенты некомплаентны и нуждаются в поддержке. Это подтверждают и врачи, и родственники

Эндокринологи рассматривают поддержку со стороны родственников как путь к улучшению комплаентности пациентов и стараются привлечь их к ежедневной поддержке своих близких

2



3

Лишь 75% родственников пациентов с сахарным диабетом 2 типа спрашивают их о результатах посещения врача. На этом их вовлеченность в проблему и поддержка заканчиваются

45% родственников готовят специальную пищу или покупают продукты. Однако большая часть из них верит, что отклонение от диеты возможно

4



5

Большинство родственников волнуется по поводу назначения инсулина. Половина из них поддерживает пациента, когда врач назначает ему инсулин

Только 20% родственников посещают врача с пациентом и только 4 из 541 опрошенного посещают вместе со своими родными школу диабета

6



7

Время от времени родственники помогают измерять сахар крови (37%) или делать инъекции инсулина (43%)

Общая информация по проведенному опросу:
Регионы проведения: Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Самара, Новосибирск.
Общее количество опрошенных 797, их них: 541 родственники пациентов с СД2, 147 эндокринологи, 109 пациенты с СД2

OTH-PR-1695-270514-0



Ipsos Healthcare
The Healthcare Research Specialists



Лишь 50% респондентов оказывают какую-либо поддержку и только 10% из них посещают врача вместе с больными и интересуются, что они могут сделать со своей стороны

сопротивление переменам едва ли не ценой собственной жизни. Кто или что поможет больному? В психологии существует понятие „психологическая опора“. Психологическая опора – это люди, цели или предметы, с которыми у больного есть тесная эмоциональная связь. Однако прежде всего это люди. Поэтому так важна вовлеченность в процесс лечения близких людей и родственников пациента – не только их сочувствие, но и деятельное участие».

Максимальная поддержка родственников особенно необходима на этапе назначения инсулинотерапии, когда таблетки становятся неэффективными. Об этом говорят и эндокринологи, принявшие участие в опросе. Если для врача назначение инсулина – определенный этап заболевания, а инсулин – очередной лекарственный препарат, то для пациентов это прежде всего крах жизненных устоев. Как правило, для многих из них факт назначения инсулина ассоциируется с резким ухудшением заболевания, что на самом деле далеко от действительности.

«У больных сахарным диабетом 2 типа рано или поздно возникает необходимость в инсулинотерапии, и это связано главным образом с течением самого заболевания. Основная задача врача в такой ситуации – помочь пациенту преодолеть негативное отношение к инсулинотерапии, развеять существующие мифы. На сегодняшний день инсулин является самым эффективным сахароснижающим средством. Но только при его правильном применении (соблюдении пред-

писанного врачом режима, правил инъекций, диеты) можно достичь нормальных показателей глюкозы в крови. Большая часть рекомендаций не выполняется потому, что пациенты их не запоминают, считают малозначимыми или не до конца понимают их необходимость. Если близкие готовы не только выслушать врача, но и вникнуть в суть проблемы, а позже помочь в выполнении рекомендаций, достичь компенсации сахарного диабета гораздо легче», – пояснила О. Гурова.

Информированность пациентов и их родных о сахарном диабете, о том, как им управлять, является большим подспорьем для врача. С обученным человеком легче разговаривать на такую сложную тему, как проведение инсулинотерапии, а владение пациентами необходимыми знаниями и навыками позволяет снизить риск развития сопутствующих заболеваний и жить полноценной жизнью.

Освоить правила жизни с сахарным диабетом пациенты могут на специальных занятиях в школах диабета, а также в региональных образовательных центрах, созданных компанией «Лилли». Занятия в образовательных центрах проводятся с использованием инновационных методик и подходов, разработанных Эндокринологическим научным центром Минздрава России. Однако, согласно данным опроса, 1/3 респондентов никогда не слышали о школах диабета и только четверо из 541 опрошенного ходят с родными на занятия.

Один из мифов инсулинотерапии попыталась развеять О. Гурова: «Многим пациентам кажется, что инъекции инсулина несовместимы с привычным образом жизни. Но это миф, который не имеет ничего общего с реальностью. Во всем мире больные, получающие инсулинотерапию, ведут активный образ жизни: работают, путешествуют, водят машины, занимаются любимыми видами

спорта и достигают своих жизненных целей».

К сожалению, несмотря на волнение родственников из-за назначения инсулина, лишь 50% респондентов оказывают какую-либо поддержку и только 10% из них посещают врача вместе с больными и интересуются, что они могут сделать со своей стороны.

В чем же долей заключаться помощь родных? Напоминание о важности инъекций инсулина, так как у пациента, находящегося на длительной терапии, могут быть срывы, мотивирование больного с помощью позитивных примеров, а также поддержка и контроль в соблюдении принципов инсулинотерапии. Однако, как показали результаты опроса, только 37% родственников время от времени помогают проводить исследование крови на глюкозу и 43% – делать инъекции инсулина (из тех пациентов, которые получают инсулин).

«Многочисленные исследования показывают, что психологическая опора – это прогностически точный фактор поведенческого успеха. Если в начале лечения больной способен справиться с очень серьезными проблемами самостоятельно, то в длительной перспективе это становится делать сложнее. Поэтому очень важно на всех этапах лечения помогать близкому человеку соблюдать рекомендации врача, вникать в суть лечения, стараться контролировать весь процесс, поддерживать больного и психологически, и реальными действиями», – отметила Л. Рудина.

Борьба с сахарным диабетом – это работа в команде, в которую вовлечены лечащий врач, пациент и его родственники. Только объединив усилия, поставив конкретные цели и задачи, выстроив стратегию, а также распределив зоны ответственности в команде, можно добиться хороших результатов – полноценной и продолжительной жизни. ☀

Источник: www.lilly.ru



V Ежегодная научно-практическая конференция

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

3 октября 2014 года

Здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, д. 36/9

Научные руководители и председатели

А.М. Мкртумян, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

И.И. Захарьян, к.м.н., ведущий советник Главного медицинского управления УД Президента РФ

Основные темы — СД 2 типа и метаболический синдром, кардиометаболические нарушения и их коррекция у пациентов с СД 2 типа, эпидемия ожирения: предполагаемые причины, рациональная терапия артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом, факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом, лечение болевой диабетической полинейропатии

Приглашаются эндокринологи, кардиологи, гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики. Участие бесплатное. Регистрация — www.medQ.ru

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**знания⁺+7 (495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

II Научно-практическая конференция

Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на современном этапе

26–27 ноября 2014 года

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9



Ответственные руководители В.В. Бояринцев, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи и экстремальной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, главный врач ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, главный специалист по скорой медицинской помощи и медицине катастроф ГМУ УД Президента РФ
В.Ф. Казаков, профессор, директор ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Основные темы конференции — организация скорой помощи на современном этапе, международные системы оказания первой и скорой медицинской помощи, правовые аспекты оказания скорой медицинской помощи, обучение и тренинги в симуляционных центрах, передовые технологии в неотложной медицине, скорая медицинская помощь при остром нарушении мозгового кровообращения, острой коронарной недостаточности, острой хирургической и травматологической патологии, принципы обезболивания и интенсивной терапии, лабораторная экспресс-диагностика неотложных состояний на догоспитальном этапе и стационарном этапе

Приглашаются врачи скорой медицинской помощи, терапевты, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, травматологи, комбустиологи, неврологи, кардиологи, токсикологи, радиологи, педиатры, врачи-лаборанты, специалисты экстремальных профессий. Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**знания⁺+7 (495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru



Вместе против остеопороза

Остеопороз и переломы, с ним связанные, являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во многих странах мира, в том числе в России. Однако недостаточная осведомленность населения, а также низкая приверженность профилактике и терапии остеопороза в нашей стране препятствует эффективной борьбе с этим заболеванием. О том, что такое остеопороз, какие факторы являются причиной его развития, что представляют собой современные методы профилактики и лечения остеопороза и как врачи разных профилей взаимодействуют для выработки эффективных индивидуальных схем лечения, шла речь на тематическом медиасеминаре, организованном фармацевтической компанией «Лилли».

Остеопороз – системное заболевание, характеризующееся снижением плотности и качества костной ткани и приводящее к повышенному риску переломов. Остеопороз представляет серьезную проблему для российского здравоохранения: по статистике, группа высокого риска остеопоротических переломов насчитывает около 34 млн человек (24% населения). При этом примерно у 14 млн человек (10% населения) уже диагностировано это заболевание, а около 20 млн имеют сниженную костную массу. Следует также отметить, что с возрастом риск переломов увеличивается. По прогнозам к 2050 г. доля пациентов с остеопоротическими переломами в возрасте 50 лет и старше вырастет до 56%, 70 лет и старше – до 20%¹.

Ольга Михайловна ЛЕСНЯК, д.м.н., профессор, президент Российской ассоциации по остеопорозу, заметила, что, согласно статистике, каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина старше 50 лет в нашей стране страдают остеопорозом. При этом наибольшую опасность остеопороз представляет для женщин в период постменопаузы: вероятность перелома у пациенток старше 50 лет достигает 53%. Это существенно превышает риск развития у таких больных сердечно-сосудистых заболеваний или рака молочной железы.

Причиной развития остеопороза может быть сочетание целого ряда факторов: курение, злоупотребление алкоголем, дефицит в организме кальция и витамина D, низкая физическая активность, возраст, а также падения. Одна-

ко наиболее значимым фактором риска развития остеопороза является наличие в анамнезе переломов.

«Каждый человек, когда-либо перенесший перелом при незначительной травме, должен понимать, что перелом может быть обусловлен остеопорозом. Наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома существенно увеличивает риск последующих переломов, в частности перелома проксимального отдела бедра – одного из наиболее тяжелых последствий остеопороза. В этой связи крайне важно своевременно диагностировать и лечить данное заболевание», – добавила О.М. Лесняк.

Действительно, после первого перелома большинство пациентов не уделяют должного внимания лечению заболевания. Как по-

¹ Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Международный фонд остеопороза. 2011.



Медицинские новости

казывает статистика, 80% больных с низкоэнергетическими переломами никогда не лечились от остеопороза и не пытались уменьшить риск падений², а среди пациентов с переломами бедра и плечевой кости лишь немногие принимают антиостеопоротические препараты.

Специалисты говорят о том, что нельзя недооценивать степень распространенности остеопороза и тяжелые последствия переломов, связанных с этим заболеванием.

Ольга Борисовна ЕРШОВА, д.м.н., профессор, вице-президент Российской ассоциации по остеопорозу, так прокомментировала сложившуюся ситуацию: «На данный момент распространение остеопороза приводит к очень тяжелым социальным последствиям, которым, к сожалению, уделяется не так много внимания, как хотелось бы специалистам. В частности, если говорить об одном из наиболее сложных проявлений заболевания – переломе проксимального отдела бедра, то, по статистике, без оперативного лечения около половины пациенток не проживут и года после полученной травмы. Большинство больных не могут покинуть пределов своей квартиры, и только 9% возвращаются к прежнему уровню активности».

Конечно, последствия перелома можно облегчить, однако для этого необходимо уделять более пристальное внимание организации медицинской помощи больным пожилого возраста с остеопоротическими переломами: в 100% случаев госпитализировать пациентов и проводить оперативное лечение. Это существенно увеличит шансы пациентов на выживание. Следует также уделять внимание различным аспектам диагностики остеопороза, а денситометрическое исследова-

ние включить в программу обязательного медицинского страхования.

Для уменьшения риска развития остеопороза необходима профилактика заболевания, которая включает физическую активность, прием витамина D, употребление продуктов, содержащих кальций – важнейший естественный компонент костной ткани, а также предупреждение падений. Как пояснила О.Б. Ершова, профилактика падений – это многокомпонентные программы, направленные на коррекцию зрения, улучшение координации движения благодаря индивидуально подобранным упражнениям, выявление неврологических и костно-мышечных заболеваний, при которых увеличивается частота падений, и т.п. Одним из видов профилактики является использование специальных протекторов, которые могут смягчить удар при падении на боковую поверхность бедра.

Оперативное лечение перелома проксимального отдела бедра, организованное в соответствии со специальным алгоритмом, позволяет оказывать эффективную помощь пациенту в максимально короткие сроки.

По мнению Николая Васильевича ЗАГОРОДНЕГО, д.м.н., профессора, главного ортопеда-травматолога г. Москвы, для того чтобы исход лечения был успешным, нужно четко следовать основным целям и задачам терапии. Прежде всего предоперационное обследование пациентов должно проводиться в минимальные сроки. В случае принятия решения о необходимости операции она должна быть проведена в течение 24–72 часов после травмы. Не следует также забывать, что остеопороз – это заболевание, вызванное целым рядом причин, поэтому обследование необходимо проводить с участием различных спе-

циалистов – травматолога, терапевта, эндокринолога, невролога, анестезиолога и т.п. Только коллегиальное решение поможет найти оптимальный подход к лечению каждого конкретного пациента. Несмотря на то что операция является одним из наиболее эффективных способов лечения, в результате которого в несколько раз уменьшается показатель смертности пациентов в течение первого года после проведения операции, сам факт хирургического вмешательства не отменяет проведения соответствующей медикаментозной терапии. Костная ткань должна удерживать искусственный сустав, поэтому пациенту следует проводить медикаментозную коррекцию качества костной ткани.

«У пациентов с выраженными изменениями архитектоники предпочтительно проведение терапии анаболическими препаратами, стимулирующими формирование новой костной ткани. Представителем данного класса препаратов является терипаратид. Препарат способствует образованию новой костной ткани, улучшению микроструктуры кости, увеличению ее минеральной плотности и, как следствие, повышению прочностных характеристик и снижению риска новых переломов», – заметил Н.В. Загородний.

Таким образом, проблему остеопороза можно решить с помощью комплексного подхода, при тесном взаимодействии специалистов разных профилей. Только совместные усилия врачей помогут привлечь внимание к проблеме остеопороза, признать его социально значимым заболеванием, увеличить долю прооперированных больных, а также обеспечить населению страны свободный доступ к качественной диагностике заболевания и наиболее эффективным методам его лечения. ❁

Источник: www.lilly.ru

эндокринология

² Murray A.W., McQuillan C., Kennon B., Gallacher S.J. Osteoporosis risk assessment and treatment intervention after hip or shoulder fracture. A comparison of two centres in the United Kingdom // Injury. 2005. Vol. 36. № 9. P. 1080–1084.



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

Глибенкламид: эффективная терапия сахарного диабета

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

В статье подробно описаны механизмы развития сахарного диабета (СД) 2 типа: инсулинорезистентность и снижение функции бета-клеток поджелудочной железы, а также мишени для действия пероральных сахароснижающих препаратов. Исходя из патогенеза заболевания и многолетнего опыта применения сахароснижающих препаратов, «золотым стандартом» в лечении СД 2 типа считается глибенкламид, который обладает наиболее выраженным сахароснижающим действием и самой высокой степенью аффинности к рецепторам бета-клеток по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины. В последние годы в арсенале врачей появилась новая, высокоэффективная микронизированная форма глибенкламида (Манинил® 1,75 и 3,5 мг), которая имеет практически 100%-ную биодоступность и пик сахароснижающего действия, совпадающий с постабсорбционной гипергликемией, что обеспечивает значительное снижение риска гипогликемических состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, функция бета-клеток, глибенкламид, сульфонилмочевина

Роль бета-клеток в развитии сахарного диабета

В 1995 г. были опубликованы результаты Британского проспективного исследования сахарного диабета (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), проводившегося в течение 6 лет. Пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа была назначена терапия разными сахароснижающими препаратами с целью достижения удовлетворительного гликемического контроля для предотвращения или уменьшения выраженности осложнений диабета [1]. В отчете помимо результатов, касающихся снижения распространенности осложнений, были данные, которые оказали существенное влияние на понимание патофизиологии СД 2 типа. Исследование UKPDS с помощью индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment – оценка гомеостатической модели) – суррогатной оцен-

ки функции бета-клеток на основе измерений гликемии натощак и концентрации инсулина в крови натощак – впервые показало значительное снижение функции бета-клеток уже к моменту постановки диагноза СД 2 типа [2]. Измерив индекс НОМА, исследователи пришли к следующему выводу: секреция инсулина у больных СД 2 типа постепенно угасает в отличие от таковой у пациентов без СД или пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Было также показано, что на фоне лечения СД через некоторое время возникает необходимость интенсификации терапии. Все вышесказанное позволило сделать вывод о постепенном нарастании гипергликемии, связанном со снижением функции бета-клеток.

Индекс НОМА также использовался для оценки изменений функции бета-клеток у пациентов с СД 2 типа в исследовании исхо-

дов сахарного диабета в динамике (A Diabetes Outcome Progression Trial – ADOPT) [3, 4]. Пациентам проводилась монотерапия роглитазоном, метформином или глибенкламидом. Основным выводом исследования ADOPT заключался в следующем: несмотря на то что пациенты длительно получали указанные препараты, это не предотвратило снижение функции бета-клеток. Данные исследования ADOPT согласуются с результатами исследования UKPDS: если в начале лечения отмечалось улучшение гликемического контроля, то в дальнейшем уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови постепенно увеличивался и возникала необходимость интенсификации терапии.

Снижение функции бета-клеток только один обязательный фактор, участвующий в патогенезе



СД 2 типа. Вторым обязательным фактором является инсулинорезистентность. Соотношение этих факторов патогенеза СД 2 типа различно как в отдельных популяциях, так и у конкретных больных одной популяции. До конца не удается определить, какой из них первичный. Например, у индейцев племени пима инсулинорезистентность предшествует развитию СД. Так, в результате проведения глюкозотолерантного теста при нормальных показателях глюкозы у них уже была выявлена гиперинсулинемия [5]. Однако у родственников пациентов с СД 2 типа отмечается повышение уровня инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, что явно свидетельствует об имеющейся сниженной чувствительности к инсулину тканей печени и скелетных мышц. Из сказанного следует, что инсулинорезистентность – своего рода экзамен для бета-клеток. Из-за неспособности бета-клеток преодолеть растущую инсулинорезистентность и развиваются проявления СД 2 типа.

Интересные данные приведены в статье G.M. Reaven (2009) [4], в которой доказательно опровергается возможность использования индекса НОМА для оценки функции бета-клеток у больных СД, так как ставится под сомнение предположение о том, что концентрация глюкозы в плазме в определенный момент времени является единственным фактором, от которого зависит уровень инсулина плазмы. Это согласуется с данными о том, как по-разному откликается бета-клетка выработкой инсулина на пероральную нагрузку глюкозой (75 г) у 100 здоровых добровольцев (рис. 1) [2, 6]. Таким образом, функциональные возможности бета-клеток индивидуальны и зависят от степени инсулинорезистентности.

Причины дисфункции бета-клеток

Дисфункция бета-клеток является результатом действия нескольких факторов. Первый фактор – *липотоксичность*.

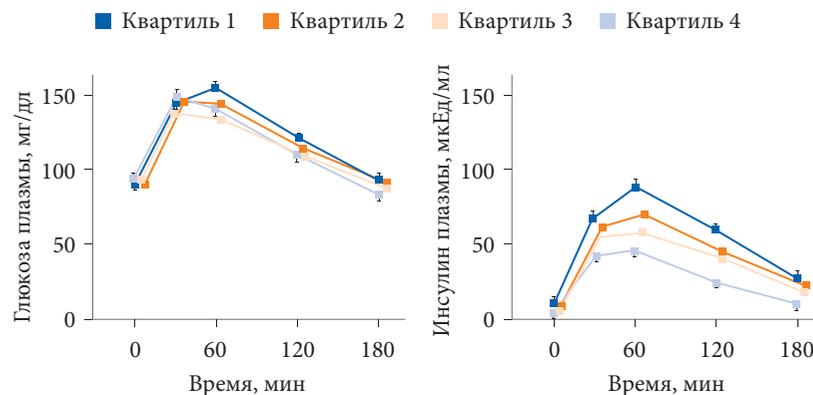


Рис. 1. Концентрация глюкозы и инсулина в плазме крови после нагрузки глюкозой (75 г) у здоровых добровольцев

Очень часто у больных СД наблюдается абдоминальный тип ожирения, который нередко сопровождается дислипидемией, сердечно-сосудистыми нарушениями, артериальной гипертензией. При абдоминальном типе ожирения в крови повышается уровень андрогенов (у женщин) и кортизола при снижении уровня секс-стероидсвязывающего глобулина. В абдоминальных жировых клетках скорость липолиза значительно выше, чем в подкожных адипоцитах, и свободные жирные кислоты (СЖК), которые высвобождаются при липолизе, по системе воротной вены с избытком поступают в печень. В результате повышается синтез липопротеинов и активируются процессы атерогенеза [7].

Свободные жирные кислоты оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы (цикл Рэндалла) и участвуют в поддержании и усилении состояния инсулинорезистентности. Так, инфузия липидов здоровым добровольцам привела в течение 48 часов к инсулинорезистентности, хронической гипергликемии, которая сопровождалась гиперинсулинемией [7, 8, 9, 10]. В исследовании крыс с диабетом и ожирением (Zucker diabetic fatty rat) показано, что значительное повышение в плазме крови концентрации жирных кислот и триглицеридов в преддиабетический период сочетается с резким увеличением содержания триглицеридов в бета-клетках островков поджелудочной железы.

Такое влияние триглицеридов на бета-клетки названо липотоксичностью [11]. Интересно, что диета с ограничением жиров, назначенная указанным животным, снижает гиперлипидемию, гипертриглицеридемию и накопление липидов в островках поджелудочной железы, что в конечном итоге приводит к улучшению функции бета-клеток. Липотоксичность, или длительное влияние повышенных концентраций СЖК на работу бета-клеток, опосредуется нарушением регуляции индуцируемой NO-синтазы и повышенным образованием NO, а также усилением процессов оксидации и цитотоксичности. Кроме того, аккумуляция жирных кислот в бета-клетках приводит к ускорению их апоптоза [12]. В итоге снижаются функциональные свойства бета-клеток, что и наблюдается при СД 2 типа.

Второй фактор – *глюкозотоксичность*. Высокий уровень глюкозы оказывает токсическое действие на все ткани, особенно на нервную ткань и эндотелий. Механизмы патологического влияния глюкозы на клетку хорошо изучены – это и избыточная продукция свободнорадикальных соединений, и процессы гликирования, и высокая активность протеинкиназы С [13].

При СД 2 типа нарушается пульсовая секреция инсулина, снижается или нивелируется первая фаза секреции инсулина, нарушается превращение проинсулина в инсулин. В результате у больных увеличивается количество проинсулина

эндокринология



в крови. Гипергликемия снижает секреторную функцию бета-клеток и значительно уменьшает способность оставшихся бета-клеток отвечать на стимуляцию секрецией инсулина. Однако нарушения секреции инсулина полностью обратимы при нормализации уровня глюкозы крови [14].

Нужно также упомянуть о роли амилина и его влиянии на функцию бета-клеток. Исследования показали, что амилин выполняет регуляторную роль в секреции инсулина. Повышенный синтез внутриклеточного амилина (амилоида), наблюдаемый при СД 2 типа, приводит к гибели бета-клеток посредством апоптоза или некроза, а отложение амилина как раз и отражает эти процессы [15].

Современная концепция лечения сахарного диабета

Лечение больных СД направлено прежде всего на достижение компенсации углеводного обмена, поэтому должно включать диету, физические нагрузки, прием лекарственных препаратов, обучение больного и самоконтроль [8, 11, 16].

В последние годы подход к достижению компенсации СД изменился. Если раньше российские врачи несмотря ни на что стремились к нормальным показателям глюкозы крови и HbA_{1c}, то сейчас, прежде чем начать лечение, они оценивают возраст пациента, возможность развития гипогликемических состояний, степень выраженности осложнений СД и проверяют наличие сопутствующих заболеваний (рис. 2) [17].

Поскольку при СД 2 типа нарушение углеводного обмена сочетается с выраженными изменениями липидного обмена, при рассмотрении вариантов компенсации метаболических нарушений следует учитывать и его показатели.

Адекватность терапии СД остается на сегодняшний день чрезвычайно актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым механизмом многих патогенетических процессов, способствующих развитию сосудистых осложнений, а строгой компенсацией диабета в течение длительного времени удастся предотвратить развитие поздних осложнений заболевания.

Препараты первого выбора

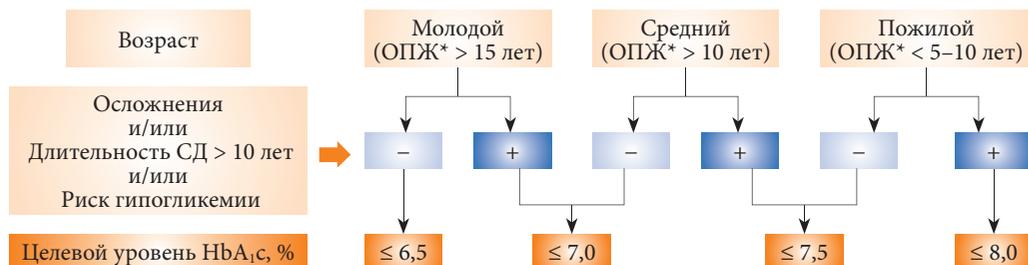
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) представляют одну из основных групп лекарств, применяемых для лечения СД 2 типа. Они относятся к секретогенам инсулина, и их основное сахароснижающее действие связано со стимуляцией образования и высвобождения инсулина из бета-клеток. Эти препараты связываются с соответствующими рецепторами, локализованными на мембранах бета-клеток, изменяя активность К-аденозинтрифосфатазы, и таким образом способствуют закрытию К-каналов. В итоге в клетке изменяется отношение аденозинтрифосфат/аденозиндифосфат (АТФ/АДФ), что приводит к деполяризации клеточной мембраны и открытию Са-каналов. Повышение уровня Са в цитоплазме бета-клеток способствует экзоцитозу секреторных гранул и выбросу инсулина из клетки.

Все ПСМ имеют недостатки, поэтому в ряде случаев с помощью терапии препаратами этого класса не удастся добиться стойкой компенсации диабета и нормализации показателей углеводного обмена. Например, пик действия любого ПСМ и постабсорбционное повышение уровня гликемии не совпадают по времени. Это приводит, с одной стороны, к недостаточному снижению уровня глюкозы в крови, а с другой – к развитию гипогликемии в следующие после приема пищи часы. Кроме того, длительное применение ПСМ истощает функции бета-клеток островков Лангерганса, что в свою очередь ухудшает компенсацию СД.

Указанные нежелательные эффекты стимулировали работу ученых по созданию группы ПСМ с качественно новыми фармакокинетическими свойствами, появившимися благодаря микронизированной форме препарата. Например, микронизированная форма глибенкламида (1,75 и 3,5 мг) имеет почти 100%-ную биодоступность и практически совпадающий с постабсорбционной гипергликемией пик сахароснижающего эффекта.

Глибенкламид обладает наиболее выраженным сахароснижающим действием среди всей группы ПСМ и в этой связи по праву считается «золотым стандартом». У глибенкламида самая высокая степень аффинности к рецепторам бета-клеток по сравнению с другими ПСМ. И все синтезированные до настоящего времени сахароснижающие препараты по эффективности действия на доклинических и клинических стадиях исследований сравнивают по силе сахароснижающего действия именно с глибенкламидом [3].

Изучение молекулярных механизмов действия ПСМ позволило обнаружить различные белковые и сигнальные молекулы, участвующие в процессах высвобождения инсулина бета-клеткой. АТФ-чувствительные каналы представляют собой два белка – рецептор 1 к сульфонилмочевине (SUR1) и трансмембранный специфический белок KIR6.2, ко-



* Ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 2. Выбор целевого уровня HbA_{1c} у больных СД 2 типа



торые экспрессируются вместе. Клонированы три изоформы рецептора: SUR1 – высокоаффинный рецептор и SUR2 и SUR3 – низкоаффинные рецепторы. К-каналы разных тканей состоят из разных субъединиц. Так, в бета-клетках островков поджелудочной железы они представлены трансмембранным комплексом SUR1/KIR6.2, в сердечной мышце – SUR2/KIR6.2, в гладкомышечных клетках сосудов – SUR2B/KIR6.1. Следовательно, разные ПСМ способны связываться с разными субъединицами (SUR1, SUR2, SUR3) и имеют разную степень аффинности [18]. Ключом к пониманию механизмов действия ПСМ явились исследования, в которых было показано, что ПСМ комплексируются с определенными участками трансмембранных комплексов. При взаимодействии ПСМ с комплексом внутри него происходят конформационные перемещения и нарушается взаимодействие определенных участков, что приводит к закрытию К-каналов. Данный механизм требует интактности всех компонентов комплекса. Таким образом, связывание глибенкламида с SUR1 определенно вызывает скрытое уменьшение прочности комплекса SUR1/KIR6.2.

Секреция инсулина возможна при открытом (хотя бы частично) трансмембранном специфическом белке KIR6.2. Если пациенты имеют мутации гена KIR6.2 в островках поджелудочной железы, что обуславливает слабую связь с SUR1, развивается гиперинсулинемия [19]. Наличие мутаций определенных генов может объяснять гетерогенное течение СД 2 типа и неудовлетворительный ответ или истощение бета-клеток на применение ПСМ [20]. И наоборот, определенные мутации генов трансмембранного комплекса объясняют удовлетворительный или неудовлетворительный ответ пациентов на лечение глибенкламидом.

Генетические исследования «поломок» трансмембранных белков свидетельствуют о том, что ПСМ могут корректировать некоторые

из них. К сожалению, в рутинной практике пока нет возможности проводить генетическое типирование больных СД 2 типа, ведь по его результатам стало бы гораздо легче подбирать терапию ПСМ. Но мы надеемся, что в ближайшем будущем такая возможность появится.

Манинил

Наиболее эффективным препаратом группы ПСМ является глибенкламид (Манинил®, Берлин Хеми/А. Менарини). Манинил® применяется для лечения СД уже более 50 лет, а в нашей стране – более 30 лет.

Препарат выпускается в таблетках по 5, 3,5 и 1,75 мг. Последние две дозировки представляют микро- и низкодозированную форму препарата с почти 100%-ной биодоступностью, что позволяет создать достаточную концентрацию вещества в крови и выраженный сахароснижающий эффект. Суточная доза глибенкламида – 14–20 мг. Микро- и низкодозированные формы препарата принимаются за 5–7 минут до еды. Пик действия Манинилла® совпадает с постабсорбционной гипергликемией, поэтому опасность гипогликемических состояний минимальна.

Биологический период полураспада составляет 5 часов, длительность гипогликемического действия – около 24 часов. Трансформация глибенкламида происходит в печени путем образования двух метаболитов, обладающих лишь незначительной сахароснижающей активностью. Один из метаболитов экскретируется с мочой, другой – через желудочно-кишечный тракт.

На сегодняшний день Манинил® остается наиболее востребованным среди всех ПСМ. Это показало анкетирование врачей, проведенное сотрудниками компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» практически во всех регионах России. Большинство респондентов (65,4%) начинают лечение с минимальной дозы (1,75 мг), ожидая более выраженный сахароснижающий эффект от приема данного

препарата, чем от приема других ПСМ. В качестве показателя к назначению Манинилла® врачи называют гликемию – как тощаковую, так и постпрандиальную. Гипогликемические состояния, которые отмечают при приеме Манинилла®, большинство врачей (70%) связывают с неправильным титрованием дозы и неинформированностью больных о необходимости приема пищи после приема препарата.

Пример из клинической практики. Две пациентки принимают препарат Манинил® в течение многих лет. Одной пациентке 72 года, страдает СД 2 типа с 64 лет и имеет ожирение абдоминального типа (индекс массы тела (ИМТ) 32,8 кг/м²). В начале заболевания был назначен метформин. В связи с диспепсическими явлениями препарат отменили и назначили Манинил® в дозе 1,75 мг по 1/2 таблетки 2 раза в день. Уровень глюкозы в течение короткого времени нормализовался – натощак до 6,0 ммоль/л, в течение дня до 8–9 ммоль/л – и остается таким уже 8 лет при неизменных ИМТ и дозе препарата. Его отмена привела к повышению гликемии. Другая пациентка болевает СД 2 типа с 52 лет (также на фоне ожирения, ИМТ 33,6 кг/м²), получает терапию Манинилом в дозе 1,75 мг 2 раза в день около 7 лет. Показатели гликемии у больной в пределах нормы. Перевод на сахароснижающие препараты других групп приводит к декомпенсации углеводного обмена.

Без сомнения, эти пациентки имеют сходные патологические нарушения функционирования бета-клеток, которые на момент обследования полностью компенсируются препаратом Манинил®.

Вывод

При назначении ПСМ необходимо знать о фармакокинетике и фармакодинамике всех препаратов этой группы. Врач-эндокринолог, подбирая ПСМ, должен взвесить все за и против: оценить длительность СД, динамику массы тела, тяжесть течения, функцию почек, опасность гипогликемических со-

эндокринология



стояний и возможность осложнений – и только потом назначить препарат больному.

В последние годы в арсенале врачей появилась новая, высокоэф-

фективная микронизированная форма глибенкламида (Манинил® 1,75 и 3,5 мг), которая имеет практически 100%-ную биодоступность и пик сахароснижающего

действия, совпадающий с постабсорбционной гипергликемией, что обеспечивает значительное снижение риска гипогликемических состояний. ☼

Литература

1. U.K. prospective diabetes study group 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes*. Vol. 44. № 11. P. 1249–1258.
2. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985. Vol. 28. № 7. P. 412–419.
3. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
4. Reaven G.M. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2009. Vol. 6. № 2. P. 133–138.
5. Janssen R.C., Bogardus C., Takeda J. et al. Linkage analysis of acute insulin secretion with GLUT2 and glucokinase in Pima Indians and the identification of a missense mutation in GLUT2 // *Diabetes*. 1994. Vol. 43. № 4. P. 558–563.
6. Rosenstock J. Improved insulin sensitivity and beta cell responsiveness suggested by HOMA analysis of pioglitazone therapy // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. Suppl. 1. P. 738.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. М.: Медицина. 2002.
8. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце*. 2004. Т. 3 № 1. С. 36–40.
9. Agren J.J., Valve R., Vidgren H. et al. Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the fatty acid-binding protein 2 gene // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. № 10. P. 1606–1610.
10. Boden G., Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96. № 3. P. 1261–1268.
11. Betteridge D.J. Lipid-lowering trials in diabetes // *Curr. Opin. Lipidol.* 2001. Vol. 12. № 6. P. 619–623.
12. Dupre J. Regulation of the secretions of the pancreas // *Ann. Rev. Med.* 1970. Vol. 21. P. 299–316.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
14. Boden G., Cheung P., Stein T.P. et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 283. № 1. P. 12–19.
15. Chuang L.M., Lee K.C., Huang C.N. et al. Role of S20G mutation of amylin gene in insulin secretion, insulin sensitivity, and type II diabetes mellitus in Taiwanese patients // *Diabetologia*. 1998. Vol. 41. № 10. P. 1250–1251.
16. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. // Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 6-е. М.: Информполиграф, 2013.
18. Yamada M., Kurachi Y. The nucleotide-binding domains of sulfonylurea receptor 2A and 2B play different functional roles in nicorandil-induced activation of ATP-sensitive K⁺ channels // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 65. № 5. P. 1198–1207.
19. Thomas P.M., Wohlk N., Huang E. et al. Inactivation of the first nucleotide-binding fold of the sulfonylurea receptor, and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59. № 3. P. 510–518.
20. Inoue H., Ferrer J., Welling C.M. et al. Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. № 6. P. 825–831.

Glibenclamide: effective therapy for diabetes mellitus

S.V. Podachina

Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

The article describes in detail key mechanisms of development of type 2 diabetes mellitus (insulin resistance and impaired function of beta-cells) as well as targets for the effects of oral hypoglycemic agents. Sulphonylurea glibenclamide is characterized by maximal hypoglycemic activity and the highest beta-cell receptor affinity among sulphonylureas. Based on the pathogenesis of the disease and long-term experience with hypoglycemic drugs, glibenclamide is regarded as 'golden standard' in the therapy of type 2 diabetes mellitus. A new, highly effective dosage form containing micronized glibenclamide (Maninil® 1,75 mg and 3,5 mg) is now available. Micronized glibenclamide is characterized by almost 100% bioavailability; its peak effect coincides with post-prandial peak blood-sugar levels, thus, providing very low risk of hypoglycemic conditions.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, beta-cells function, sulphonylurea, glibenclamide

Эндокринология



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

Новая возможность безопасной фармакотерапии ожирения

А.М. Мкртумян, Л.А. Жукова, М.Е. Яновская

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

Уменьшение массы тела всего на 5–10% от исходных значений позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний суставов, апноэ, уменьшить уровень гликемии (при наличии сахарного диабета), нормализовать артериальное давление, показатели липидов крови, функциональное состояние репродуктивной системы, снизить смертность на 20%.

Медикаментозная терапия ожирения назначается в дополнение к немедикаментозным методам, таким как низкокалорийная диета и умеренные физические нагрузки, и только пациентам с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², а при наличии связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска и пациентам с индексом массы тела ≥ 27 кг/м². В статье приведены результаты исследования профиля безопасности и эффективности препаратов, ограничивающих всасывание пищевого жира. Показано, что фармакотерапия ожирения препаратом Листата позволяет достичь более эффективного снижения массы тела и сохранить результат в течение длительного периода, а также снизить риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ожирение, низкокалорийная диета, физические нагрузки, орлистат

Численность больных ожирением во всех возрастных группах неуклонно растет. Как показывает статистика, избыточная масса тела отмечается у 61% жителей США, 54% жителей России, 51% – Великобритании и 50% – Германии. И все чаще избыточная масса тела переходит в ожирение.

Согласно отчету Организации Объединенных Наций (ООН) первое место по количеству больных ожирением занимает Мексика (32,8% взрослого населения), второе – США (31,8%), на третьем месте находится Сирия (31,6%). Россия в списке самых «толстых» стран мира занимает 19-е место [1]. По данным Российской академии медицинских наук (РАМН), на се-

годняшний день около 60% женщин и 50% мужчин старше 30 лет имеют избыточную массу тела, а у 30% россиян диагностировано ожирение. И ситуация продолжает усугубляться, поскольку большая часть населения не признает у себя наличие излишней массы тела. Так, опрос исследовательского холдинга «Ромир» показал, что только 51% женщин и 38% мужчин подтверждают у себя избыточную массу тела [2]. По статистике каждый третий россиянин имеет излишнюю массу тела [3].

Консалтинговая компания Marlescroft (Великобритания) провела исследование влияния ожирения на производительность труда. Было охвачено 188 стран мира. Учитывались количество

работников в стране с избыточной массой тела, их процент в общей численности населения и динамика массы тела, а также показатели урбанизации и размер доходов. Был сделан вывод, что излишняя масса тела влияет на производительность труда во всем мире. Например, только в США из-за недостаточной продуктивности работников с избыточной массой тела компании ежегодно теряют около 153 млрд долларов [4]. Согласно полученным данным, в группу чрезвычайного риска вошли Россия (третье место), Мексика, США, Египет и Южная Африка. Таким образом, ожирение стало экономической проблемой для многих стран: сотрудники с избыточной массой тела часто



болеют, и государство вынуждено увеличивать расходы на здравоохранение.

Однако ожирение и избыточная масса тела в последние годы приобрели медико-социальную значимость. Эти два фактора существенно сокращают продолжительность жизни пациентов. Например, ежегодно в США от ожирения умирает 300 000 человек [1]. При ожирении также повышается риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), острого нарушения мозгового кровообращения, онкологических заболеваний [5]. Так, один лишний килограмм обуславливает повышение артериального давления (АД) на 2 мм рт. ст.

Ген ожирения, условно названный Ob (obese gene), пока не обнаружен. В качестве генов – кандидатов ожирения называют те же гены, что и для развития СД 2 типа. За последние 10 лет предприняты колоссальные усилия для того, чтобы установить роль мутации генов, например рецептора лептина или альфа-меланоцитстимулирующего гормона, в этиологии ожирения и СД 2 типа. Хотя мутации и связаны с некоторыми фенотипами морбидного ожирения, в подавляющем большинстве случаев они не позволяют объяснить накопление избыточной массы тела, а также развитие ожирения и СД 2 типа у пациентов [6].

В этиологии ожирения рассматривается даже роль некоторых вирусов, но убедительных данных пока не получено [7]. Последние гипотезы связывают развитие заболевания со средовыми факторами, в частности с употреблением продуктов с большим содержанием жира. Тенденция к переяданию именно жирной пищи связана с тем, что жиры в отличие от углеводов и белков обладают низкой способностью подавлять аппетит [8].

Прямым следствием такой диеты является модификация кишечной микрофлоры, приводящая к дисбалансу между грамотрицательными и грамположительными

бактериями, в сторону увеличения количества первых [9]. Грамотрицательные бактерии вырабатывают липополисахариды – сильнейшие провоспалительные медиаторы.

При сбалансированном питании белки в суточном рационе должны составлять 15%, жиры – 30%, углеводы – 55%. Высокое содержание жиров в пище способствует увеличению массы тела, поскольку энергетическая ценность жира в 2 раза превосходит таковую белков и углеводов. Когда поступающая энергия превышает расходующую, нарушается энергетический баланс и развивается ожирение. У пациентов с избыточной массой тела расход энергии снижен из-за гиподинамии. Надо также учитывать влияние возрастного фактора: после 40 лет замедляется основной обмен [8].

Основой терапии ожирения является соблюдение диеты с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов. Уменьшение массы тела и отрицательный энергетический баланс достигаются снижением физиологической калорийности рациона на 500–600 ккал. Заметим, что суточная норма у женщин должна составлять не менее 1200 ккал, у мужчин – не менее 1500 ккал.

При низкокалорийной диете ежедневный рацион должен включать не более 25–30% жира от суточной нормы, в том числе насыщенных жиров – менее 7–10%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, 300–200 мг холестерина и более 20–25 г клетчатки. Углеводы (медленноусвояемые) должны составлять 55–60%, а белки – 15% от общей калорийности рациона. Следует сократить употребление соли до 5 г в день.

Эффективность снижения массы тела контролируется с помощью ежедневного ведения дневника питания, в котором пациенты фиксируют все приемы пищи, перечень продуктов и их объем, количество потребленной жидкости. Пациентам с ожирением могут быть рекомендованы регулярные физические нагрузки (дозиро-

ванная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности – 4–5 занятий в неделю по 30–45 минут.

Несмотря на то что эффективность сочетания диеты с физической активностью доказана, только 20% пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти методы терапии в комплексе.

К сожалению, среди пациентов, снизивших массу тела с помощью диеты и физических нагрузок, примерно у 2/3 масса тела увеличивается в течение года, а у остальных – в ближайшие 5 лет. В некоторых случаях масса тела становится даже больше исходной [10]. И только 4–5% больных могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии. Фармакотерапия ожирения применяется в качестве дополнения к немедикаментозным методам и позволяет повысить приверженность пациента немедикаментозному лечению, достичь более эффективного снижения массы тела, а также поддерживать его в течение длительного периода. Она назначается пациентам при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², а при наличии связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска при ИМТ ≥ 27 кг/м² [11].

Лекарственные препараты, используемые для лечения ожирения, должны не только снижать массу тела, но и препятствовать развитию и прогрессированию заболеваний, ассоциированных с ожирением. Высокой эффективностью в отношении снижения массы тела обладают препараты, ограничивающие всасывание пищевого жира, например орлистат. Фармакологическое действие орлистата обусловлено его способностью связываться ковалентно с активным центром липаз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к его инактивации. Липазы ЖКТ – ферменты, осуществляющие гидролиз пищевых триглицеридов до моноглицеридов и жирных кислот. Ингибируя липазы ЖКТ, орлистат препят-

эндокринология



твует расщеплению и последующему всасыванию около 30% пищевых жиров. Таким образом создается хронический дефицит энергии, что при длительном приеме препарата приводит к снижению массы тела.

Орлистат принимается по 120 мг 3 раза в день во время еды или в течение часа после еды при наличии в рационе жиров. Показано, что прием орлистата на фоне умеренно низкокалорийной диеты значительно уменьшает массу тела и предупреждает ее повторное увеличение, оказывает положительное влияние на динамику сопутствующих ожирению заболеваний и, как следствие, повышает качество жизни.

Противопоказаниями к применению препаратов орлистата являются синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам. В клинических исследованиях Ксеникала побочные реакции возникали в основном со стороны ЖКТ: маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, учащение дефекации и недержание кала. Эти нежелательные явления стали причиной низкой приверженности пациентов с ожирением медикаментозному лечению.

Большое количество исследований, посвященных клинической эффективности орлистата, открыли новые возможности безопасного и эффективного лечения больных ожирением [12–14].

Так, в России было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения препарата Листата в комплексной терапии ожирения. В качестве препарата сравнения использовали Ксеникал.

В состав Листаты входит гуммиарабик, который способен нивелировать негативные явления, связанные с приемом орлистата. Гуммиарабик – смола акации, произрастающей в Восточной

и Западной Африке. Гуммиарабик позволяет получать устойчивые эмульсии с большинством масел в широком диапазоне pH в присутствии электролитов без необходимости вторичной стабилизации другими ингредиентами. Он абсорбируется на гидрофобных поверхностях и стабилизирует масляную эмульсию. По сути, гуммиарабик предотвращает слияние (коалесценцию) капелек жира и тем самым исключает возможность побочных эффектов, связанных с избытком жира в толстой кишке, в частности маслянистые выделения.

Цель исследования заключалась в демонстрации достаточного совпадения профилей эффективности, безопасности и переносимости исследуемого препарата и препарата сравнения у пациентов с ожирением.

Основным показателем эффективности было изменение массы тела (выраженное в килограммах) относительно исходного уровня.

Второстепенными показателями, подтверждающими клиническую равноценность препаратов, были:

- изменение массы тела (в процентном отношении);
- количество пациентов, у которых наблюдалось уменьшение массы тела на 5% и более (в процентах);
- количество пациентов, у которых отмечено снижение массы тела на 10% и более (в процентах);
- изменение окружности талии (ОТ) (в сантиметрах).

В исследовании участвовало 60 пациентов, у которых ожирение было диагностировано впервые или ранее (при этом была проведена немедикаментозная или медикаментозная терапия, препараты для снижения массы тела были отменены не менее чем за 30 дней до включения в настоящее исследование), диагностирован СД 2 типа с адекватным контролем заболевания и которые не принимают гипогликемических лекарственных средств.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- возраст от 18 до 65 лет;
- письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- согласие придерживаться надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования – для женщин с сохраненным потенциалом деторождения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- снижение массы тела более чем на 4 кг за последние 3 месяца;
- в анамнезе инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, острый коронарный синдром или cerebrovascularное событие менее чем за 3 месяца до скрининга;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (диастолическое АД выше 99 мм рт. ст., а систолическое выше 159 мм рт. ст.);
- декомпенсированная застойная сердечная недостаточность;
- синдром хронической мальабсорбции, холестаза;
- клинически значимые отклонения лабораторных показателей (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, гематологических креатинина, билирубина);
- активные желудочно-кишечные заболевания или заболевания печени (например, пептическая язва, панкреатит, цирроз, гепатит, желчнокаменная болезнь, диарея или хронические запоры);
- послеоперационный спаечный процесс в брюшной полости;
- оперативные вмешательства на желудке с целью снижения массы тела;
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин;
- нарушение аппетита (например, булимия, анорексия);
- алкоголизм или наркотическая зависимость;
- эндокринные заболевания, кроме компенсированного СД 2 типа



(уровень глюкозы натощак менее 6,5 ммоль/л), не требующие назначения сахароснижающей терапии и заместительной терапии левотироксином;

- гиперчувствительность к исследуемым препаратам или их компонентам или другие аллергические заболевания, которые могут препятствовать проведению терапии во время исследования;
- клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на приверженность лечению или на выживаемость пациента (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания);
- беременность и период лактации;
- прием препаратов, не допустимых исследованием;
- прием препаратов для коррекции ожирения или препаратов, исключаемых данным исследованием, менее чем за 30 дней до включения в исследование;
- отказ сотрудничать с конкретным исследователем;
- участие в другом исследовании за 30 дней до включения в настоящее исследование.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проводилась немедикаментозная терапия ожирения. Длительность – 2 недели. В этот период пациенты получали консультации по низкокалорийной диете, которую должны были соблюдать на протяжении всего исследования. Для каждого пациента были рассчитаны ежедневные энергетические потребности.

На втором этапе – продолжительность 12 недель – в дополнение к немедикаментозной терапии назначен орлистат.

В период исследования было запланировано 6 визитов. В рамках первого визита проведен скрининг для проверки соответствия пациентов критериям включения/невключения, а также проведено распределение больных на группы А и Б методом простой рандомизации. Рандомизационный номер (код) присваивался

пациентам методом генерации случайных чисел с использованием статистической программы SPSS Statistics 19.0. В оставшиеся 5 визитов оценивали параметры эффективности и безопасности, а также проверяли соблюдение пациентами рекомендаций по лечению (приверженность лечению). Пациенты группы А (n = 40) получали по 120 мг препарата Листата 3 раза в день, пациенты группы Б (n = 20) – по 120 мг препарата Ксеникал также 3 раза в день. Препараты принимались с основными приемами пищи во время или сразу после еды. Перевод пациентов из одной группы в другую или какое-либо изменение активной терапии были запрещены.

Скрининг показал, что исходная масса тела в группах А и Б достоверно не различалась – $96,19 \pm 15,07$ и $98,93 \pm 16,69$ кг соответственно ($p = 0,524$). Анализ динамики средней массы тела на первом этапе продемонстрировал, что данный показатель статистически значимо ($p < 0,005$) уменьшился в группе А до $95,80 \pm 15,15$ кг, а в группе Б – до $98,54 \pm 16,48$ кг. Таким образом, масса тела в группах А и Б снизилась на $0,39 \pm 0,47$ и $0,39 \pm 0,48$ кг соответственно ($p = 0,985$).

На втором этапе исследования снижение массы тела в группе А с $95,80 \pm 15,15$ кг до $90,84 \pm 15,21$ кг и в группе Б с $98,54 \pm 16,48$ кг до $93,44 \pm 15,33$ кг происходило относительно равномерно и имело характер устойчивой статистически значимой тенденции ($p < 0,001$). По окончании 12-й недели активной терапии показатели

изменения массы тела у пациентов в группах А и Б статистически значимо не различались – $-4,97 \pm 2,18$ и $-5,10 \pm 2,22$ кг соответственно ($p = 0,823$).

В результате комплексного лечения ожирения (соблюдение диеты, умеренные физические нагрузки и прием орлистата) у всех пациентов было зарегистрировано снижение массы тела. Достоверных различий показателей в группах А и Б выявлено не было. Снижение массы тела в период терапии в группе А составило $5,29 \pm 2,36\%$, в группе Б – $5,14 \pm 1,92\%$. Различия показателей между терапевтическими группами оказались статистически незначимыми ($p = 0,80$).

Индивидуальные значения снижения массы тела более чем на 5% достигнуты у 22 (55%) пациентов в группе А и 12 (60%) пациентов в группе Б ($p = 0,71$). Снижение массы тела относительно исходных значений более чем на 10% было достигнуто только у 1 (2,5%) пациента группы А. Процентное соотношение пациентов, в разной степени ответивших на терапию, оказалось статистически незначимым.

Индекс массы тела пациентов на момент скрининга в группе А составил $35,90 \pm 5,33$ кг/м², в группе Б – $36,87 \pm 4,51$ кг/м² ($p = 0,492$), в начале терапии – $35,76 \pm 5,36$ и $36,73 \pm 4,49$ кг/м² соответственно, а в конце ИМТ достоверно ($p < 0,001$) снизился в группе А до $33,91 \pm 5,47$ кг/м², в группе Б – до $34,84 \pm 4,27$ кг/м² ($p = 0,508$) (таблица).

Числовые значения ОТ пациентов в группах А и Б на скрининге были сопоставимы – $104,49 \pm 11,64$

Таблица. Динамика показателя индекса массы тела пациентов, кг/м²

Визит	Время	Группа А (n = 40)	Группа Б (n = 20)	Значение p
<i>Первый этап (диета, физические нагрузки)</i>				
Первый	1-й день	$35,90 \pm 5,33$	$36,87 \pm 4,51$	0,492
Второй	1–2-я неделя	$35,76 \pm 5,36$	$36,73 \pm 4,49$	0,490
<i>Второй этап (диета, физические нагрузки, прием орлистата 360 мг/сут)</i>				
Третий	3–5-я неделя	$35,34 \pm 5,38$	$36,13 \pm 4,44$	0,574
Четвертый	6–8-я неделя	$34,87 \pm 5,41$	$35,58 \pm 4,35$	0,614
Пятый	9–11-я неделя	$34,45 \pm 5,41$	$35,20 \pm 4,25$	0,589
Шестой	12–14-я неделя	$33,91 \pm 5,47$	$34,84 \pm 4,27$	0,508



и $107,90 \pm 11,19$ см соответственно ($p = 0,28$). На начало активной терапии ОТ в среднем составила в группе А $104,35 \pm 11,61$ см, а в группе Б – $107,60 \pm 10,86$ см ($p = 0,30$). По окончании терапии ОТ в группах А и Б имела статистически значимую ($p < 0,001$) тенденцию к уменьшению и составила $100,30 \pm 11,97$ и $103,75 \pm 10,78$ см соответственно ($p = 0,28$). Таким образом, за время терапии ОТ в группе А уменьшилась на $4,05 \pm 2,43$ см,

в группе Б – на $3,85 \pm 1,84$ см. Различие значений в группах не было статистически значимым ($p = 0,75$). За период исследования только у 13 пациентов (21,7%) были зарегистрированы нежелательные явления: 10 побочных эффектов у 7 (17,5%) пациентов группы А и 8 – у 5 (25%) пациентов группы Б. Клинически значимых изменений лабораторных параметров выявлено не было. Все нежелательные явления, которые исследователи

признали связанными с приемом препарата, были со стороны ЖКТ. Степень их выраженности квалифицирована как легкая.

Таким образом, препарат Листата в результате сравнительного исследования продемонстрировал полную терапевтическую эквивалентность препарату Ксеникал. При этом на фоне приема препарата Листата отмечались лучшая переносимость и меньшее количество побочных эффектов. ●

Литература

1. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 // JAMA. 2014. Vol. 311. № 8. P. 806–814.
2. www.health.passion.ru/novosti-zdorovya/lishnii-ves/ozhirenie-v-rossii-statisticheskie-dannye.htm.
3. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en.
4. www.slou.ru/fast/economics/novaya-ugroza-ekonomike-rossii-ozhirenie-940464.xhtml.
5. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 106. № 4. P. 473–481.
6. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. Vol. 56. № 7. P. 1761–1772.
7. Pasarica M., Dhurandhar N.V. Infectobesity: obesity of infectious origin // Adv. Food Nutr. Res. 2007. Vol. 52. P. 61–102.
8. Мкртумян А.М. Актуальные проблемы консервативного лечения ожирения // Медицинский совет. 2010. № 7–8. С. 21–27.
9. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 6. P. 1470–1481.
10. Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity // Endocr. Rev. 1999. Vol. 20. № 6. P. 805–875.
11. Tounian P.I., Aggoun Y., Dubern B. et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study // Lancet. 2001. Vol. 385. № 9291. P. 1400–1404.
12. Pinkston M.M., Poston W.S., Reeves R.S. et al. Does metabolic syndrome mitigate weight loss in overweight Mexican American women treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification? // Eat. Weight Disord. 2006. Vol. 11. № 1. P. 35–41.
13. Richelsen B., Tonstad S., Rössner S. et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 1. P. 27–32.
14. Zanella M.T., Uehara M.H., Ribeiro A.B. et al. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2006. Vol. 50. № 2. P. 368–376.

A new opportunity for safe pharmacotherapy of obesity

A.M. Mkrtyumyan, L.A. Zhukova, M.Ye Yanovskaya

Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry

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

Loss in body weight by as low as 5–10% out of initial values lets to reduce risk of cardiovascular diseases, joint diseases, sleep apnea, lower glycemic level (in case of diabetes mellitus), normalize blood pressure, parameters of blood lipid profile, functional state of reproductive system, and lower mortality by 20%.

Medicated therapy of obesity is administered in addition to non-medicated methods such as low-calorie diet and moderate physical activity not only to patients with BMI ≥ 30 kg/m², but also to those who has BMI ≥ 27 kg/m², obesity-related pathological conditions and risk factors. Here, the data obtained during investigation on safety and efficacy of drugs limiting dietary fat absorption are presented. It was shown that pharmacotherapy of obesity with Listata allows to lower body weight more effectively and maintain such effect for a longer period of time, and to reduce risk of side effects related to gastrointestinal tract.

Key words: obesity, low-calorie diet, physical activity, orlistat

реклама



Листата 120 мг

отпускается по рецепту
РУ ЛП-002174

Листата Мини 60 мг

отпускается без рецепта
РУ ЛП-002353



Побочные эффекты со стороны ЖКТ являются частой причиной отказа от длительной терапии орлистатом. Менее 10% пациентов, страдающих ожирением, готовы продолжать применение орлистата через год после начала лечения.

Введение в состав Листаты и Листаты Мини (МНН Орлистат) гуммиарабика позволяет сократить количество побочных эффектов и их выраженность, таким образом повысить приверженность пациентов медикаментозному лечению ожирения.

орлистат, только лучше



Ранняя инсулиноterapia у больных сахарным диабетом

И.Р. Ярек-Мартынова, М.Ш. Шамхалова, Н.В. Зайцева, М.В. Шестакова

Адрес для переписки: Ивона Яновна Ярек-Мартынова, iwonamj@mail.ru

Достижение целевых значений гликемического профиля – основная цель терапии сахарного диабета. Раннее назначение инсулина позволяет не только быстро и эффективно снизить показатели гликемии и компенсировать углеводный обмен, но и уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Внедрение в клиническую практику беспиковых аналогов инсулина пролонгированного действия, например гларгина, способствует созданию стабильной концентрации препарата в течение 24 часов. Это приводит к снижению показателей глюкозы крови натощак и уровня гликированного гемоглобина с меньшим риском развития гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулиноterapia, гларгин

Одним из этапов лечения сахарного диабета (СД) является переход на инсулиноterapia. Назначение инсулина для пациентов часто означает изменение привычного образа жизни [1, 2], вызывает много вопросов и опасений. Как показало исследование L.M. Hunt и соавт., только 25% опрошенных положительно отнеслись к назначению инсулина, отметив возможность более быстрого достижения целей лечения, замедление прогрессирования осложнений и улучшение самочувствия. Остальные участники опроса высказали опасения из-за назначения инсулина. Однако большинство из них говорили о готовности преодолеть страх и начать терапия при условии проведения адекватного обучения [3]. Опасения существуют не только среди пациентов, но и

среди врачей. Этим объясняется тенденция к позднему назначению инсулина у больных СД 2 типа. Так, в международном исследовании DAWN (Diabetes Attitudes Wishes and Needs – Диабет: отношение, желания, нужды) показано, что 59% опрошенных врачей первичного звена, наблюдающих пациентов с СД, и 42% диабетологов откладывают решение о назначении инсулинотерапии [4, 5].

История вопроса

Инсулин является лекарственным средством, спасающим жизнь миллионам пациентов, страдающих диабетом. Открытие инсулина в 1921 г. признано одним из величайших событий в истории медицины, а Ф. Бантинг в 1923 г. удостоен Нобелевской премии. Первые инсулины модифицировали путем очистки и добавления субстан-

ций, стабилизирующих их действие (протамина, цинка) [6]. Это позволило лечить больных одной инъекцией длительного действия. Переломным моментом в инсулинотерапии стала расшифровка гена инсулина и, как следствие, разработка биотехнологического метода производства человеческого инсулина. Применение генной инженерии дало возможность получать очищенный гормон в любых количествах [7]. Благодаря развитию биотехнологии с помощью рекомбинантной ДНК были созданы аналоги инсулина ультракороткого и пролонгированного действия, которые позволяют достичь лучшей компенсации углеводного обмена при меньшем риске развития гипогликемии и увеличения массы тела [8, 9]. Важной задачей современной диабетологии является создание пре-



парата, свойства которого будут максимально имитировать действие эндогенного инсулина.

Основная цель терапии СД

Основной целью терапии СД является строгий метаболический контроль. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complication Trial – Исследование контроля диабета и проявлений осложнений) было доказано, что поддержание углеводного обмена на уровне, близком к нормогликемии, снижает риск развития нефропатии на 54%, нейропатии на 60%, а ретинопатии на 76%, тормозит прогрессирование осложнений [11]. Данные исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспективное исследование диабета) [10], проведенного с участием больных СД 2 типа, показали, что за 30 лет наблюдения в группе пациентов, использующих инсулин и/или производные сульфонилмочевины, статистически значимо снижается риск наступления исследуемых конечных точек (в том числе случаев смерти на 13%). На сегодняшний день подход к компенсации СД изменился. Согласно Консенсусу Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), принятому в 2011 г. на основании результатов ряда клинических исследований (ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ADVANCE Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, VADT – Veteran Affairs Diabetes Trial [12–14]), особое значение имеют определение целевых значений углеводного обмена каждого больного СД и достижение их в ходе терапии.

Ранняя инсулинотерапия: за и против

Когда комбинации пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) неэффективны или уровень HbA_{1c} > 9,0%, показано назначение инсулинотерапии. Ежегодно инсулинотерапия назначается 5–10% больных СД 2 типа [15, 16], что позволяет быстро и эффек-

тивно снизить гликемию и компенсировать углеводный обмен. Это важно, поскольку, как было показано в исследовании UKPDS, метаболическая память влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а раннее достижение целей сахароснижающей терапии позволяет минимизировать риск их развития: действие инсулина направлено на захват глюкозы кардиомиоцитами и на улучшение микроциркуляции (вазодилатации). Препарат препятствует образованию тромбов, воспалению и способствует замедлению липолиза, что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот [17]. Доказано, что это может иметь значение при лечении больных с повышенным сердечно-сосудистым риском. Так, семилетнее наблюдение с участием более 3000 пациентов с ишемической болезнью сердца, верифицированной ангиографически, показало, что повышенный уровень свободных жирных кислот в крови натощак является независимым фактором риска внезапной смерти [18]. В более ранних исследованиях также было отмечено, что уровень свободных жирных кислот коррелирует с более высокой смертностью у больных, перенесших инфаркт миокарда (диагноз «сахарный диабет 2 типа» установлен не был) [19]. Раннее назначение инсулина может повысить выживаемость бета-клеток. Большинство сахароснижающих препаратов стимулирует бета-клетки к выработке инсулина, тем самым увеличивая риск апоптоза, особенно при существующей глюкозотоксичности [20]. В то же время противники ранней инсулинотерапии у больных СД 2 типа подчеркивают, что у большинства пациентов повышается риск развития гипогликемии, увеличения массы тела и, как следствие, снижается качество жизни. Установлено также, что гиперинсулинемия способствует прогрессированию атеросклероза и повышает риск развития онкологических заболеваний.

Несмотря на то что убедительных данных, доказывающих такое действие экзогенного инсулина в дозах, применяемых для компенсации углеводного обмена, пока нет, их часто используют в качестве аргумента в дискуссиях о ранней инсулинизации [21].

Современные аналоги инсулина

Учитывая профиль действия инсулина, его аналоги можно разделить на инсулины ультракороткого (аспарт, лизпро, глулизин) и пролонгированного (детемир, гларгин) действия. Они могут входить в состав препаратов инсулина комбинированного действия (смешанных инсулинов). Такие препараты представляют собой комбинацию инсулина ультракороткого действия и инсулина средней продолжительности действия, например инсулина лизпро и нейтрального протамина инсулина лизпро, инсулина аспарт и инсулина аспарт протамина.

Аналоги инсулина ультракороткого действия быстрее всасываются из подкожной жировой клетчатки, достигают максимальной концентрации в крови и имеют более короткую продолжительность действия по сравнению с генно-инженерными человеческими инсулинами. Применяются перед едой или сразу после еды, что является преимуществом терапии СД у детей и пациентов, которые ведут активный образ жизни или у которых гибкий режим питания.

Режимы инсулинотерапии

В клинической практике существуют разные режимы инсулинотерапии: инсулин пролонгированного действия перед сном в сочетании с диетой или дневным приемом таблетированных препаратов; двукратное введение инсулина короткого и пролонгированного действия перед завтраком и ужином; комбинированная терапия таблетированными препаратами и инсулином; интенсивная инсулинотерапия в базис-болюсном режиме.

Для развития инсулинотерапии большое значение имело получение доказательств связи между

Эндокринология



степенью компенсации углеводного обмена и развитием и прогрессированием хронических осложнений СД. Оказалось, что оптимальным режимом в инсулинотерапии является базис-болюсный режим. Это было подтверждено результатами исследования DCST [10].

Гларгин

Важной составляющей интенсифицированной инсулинотерапии помимо коррекции постпрандиальной гликемии является создание фоновой (базальной) концентрации инсулина. В классической схеме инсулинотерапии это достигается применением генно-инженерных человеческих инсулинов (например, НПХ). На сегодняшний день создать стабильную концентрацию инсулина в крови в течение 24 часов можно с помощью аналогов инсулина пролонгированного действия. Примером такого инсулина является гларгин НОЕ901. Первый аналог этого типа инсулина в 2000 г. был разрешен к применению FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), а потом и ЕМА (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств). Гларгин является биосинтетическим аналогом инсулина с более продолжительным действием по сравнению с инсулином НПХ. После подкожного введения гларгин образует более прочные и компактные гексамеры по сравнению с человеческим инсулином, что способствует равномерному и медленному усвоению препарата. Структура молекулы инсулина гларгин отличается от структуры молекулы инсулина человека: в нее добавлены две положительно заряженные молекулы аргинина в С-концевом остатке цепи В. В результате замены глицина аспаргиновой кислотой в позиции 21 цепи А и добавления двух молекул аргинина в позиции В31 и В32 произошло смещение изоэлектрической точки молекулы с рН 5,4 до 6,7. Фармакокинетиче-

ские свойства позволяют применять препарат 1 раз в сутки, что повышает приверженность пациентов лечению и позволяет контролировать гликемию как у взрослых, так и у детей старше двух лет.

Клинические исследования показывают меньшее количество эпизодов гипогликемии и лучшую компенсацию углеводного обмена при применении гларгина по сравнению с применением инсулина НПХ [22].

Ранее проведенные рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивалась эффективность и безопасность разных методов введения инсулина, доказали, что развитие гипогликемии или увеличение массы тела при приеме инсулина зависит от алгоритма терапии. Так, в исследовании APOLLO с участием пациентов с длительностью СД 2 типа более 9 лет, у которых лечение ПССП оказалось неэффективным, было показано, что при добавлении к основной схеме лечения одной инъекции гларгина достигается такая же степень компенсации углеводного обмена, как и у больных, получавших три инъекции инсулина лизпро. В то же время риск гипогликемии в группе больных, получающих гларгин, был ниже – 5,2 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,9–8,9) против 24,0 (95% ДИ 21–28) случаев/пациентов/год ($p < 0,0001$) [23].

М. Лероге и соавт. в ходе перекрестного исследования сравнивали действие инсулина гларгин с действием инсулина НПХ и Ультраленте у 20 больных СД 1 типа. В течение 24 часов проводился эугликемический клэмп с введением инсулина в дозе 0,3 Ед/кг массы тела. Активность инсулина определяла скорость инфузии глюкозы (мг/кг/мин) – количество глюкозы, которая вводилась внутривенно и была необходима для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови. Данный показатель при применении инсулина гларгин был ниже по сравнению с таковым

у инсулина НПХ и Ультраленте ($p < 0,05$) и сравним с показателем лизпро при регулярном подкожном введении с помощью помпы (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII). Тем самым было показано, что гларгин действует равномерно в течение суток, имеет беспииковый профиль действия и низкий риск развития гипогликемии [24].

В ходе исследования М.С. Riddle и соавт. было не только проведено сравнение эффективности терапии инсулином гларгин и НПХ, но и выработан алгоритм несложного и безопасного применения инсулина у больных СД 2 типа. Эффективность терапии определялась достижением целевых значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и отсутствием эпизодов подтвержденной ночной гипогликемии. Участники исследования – 764 пациента, у которых терапия ПССП была неэффективной (HbA_{1c} 8,6 ± 0,9%), должны были достичь уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) ≤ 5,6 ммоль/л, а уровень HbA_{1c} ≤ 7%. После 24 недель терапии средний уровень ГПН в группе гларгина составил 6,5 ммоль/л, а в группе НПХ – 6,7 ммоль/л; целевых значений HbA_{1c} в группе терапии инсулином гларгин достигли 58% пациентов, а в группе терапии НПХ – 57,3% (различия не достоверны). Анализ данных показал, что цель терапии была достигнута у большинства больных в группе инсулина гларгин – 33,2 против 26,7% ($p < 0,05$). Достижение целевых значений ГПН без эпизодов гипогликемии также наблюдалось у большего количества больных в группе терапии гларгином – 22,1% пациентов достигли уровня ГПН < 5,6 ммоль/л и 33,2% < 6,7 ммоль/л против – 15,9 и 25,7% пациентов соответственно ($p < 0,03$) [25].

Неоспоримым преимуществом инсулина гларгин перед инсулином НПХ является лучший суточный профиль действия, позволяющий улучшить уровни ГПН и HbA_{1c} с меньшим риском развития гипогликемии,



в том числе в ночное время. Такие результаты были получены в исследовании ATLANTUS [26], в котором приняло участие около 5000 больных СД 2 типа (длительность заболевания более 12 лет). Исследование, проведенное на базе более тысячи исследовательских центров в 59 странах, подтвердило уникальный 24-часовой профиль действия гларгина. Это позволило проводить интенсивную титрацию дозы в ежедневной клинической практике, при этом риск развития тяжелых гипогликемий снижался. Во всех группах было продемонстрировано существенное преимущество терапии гларгином по сравнению с ранее проводимой терапией.

С января 2008 г. по июль 2009 г. в России проводилась наблюдательная программа LAURUS (Lantus Utilisation in Russia) по применению инсулина гларгин у пациентов с СД 2 типа в повседневной клинической практике. Было показано улучшение контроля гликемии при переводе пациентов с инсулина НПХ на инсулин гларгин (снижение показателей HbA_{1c} и ГПК) при меньшем количестве эпизодов гипогликемии и ее меньшей выраженности. Через три месяца плановой терапии в группе инсулина гларгин значительно большее количество больных достигло целевых значений – $HbA_{1c} < 7\%$. Было также отмечено, что показатели

утренней гликемии и HbA_{1c} улучшились, при этом доза инсулина гларгин на протяжении всего периода наблюдения значимо не менялась [27]. Это доказало, что улучшение углеводного обмена связано с меньшей вариабельностью гликемии в течение суток в результате приема инсулина гларгин.

В повседневной практике как врачи, так и пациенты недостаточно используют возможность титрации дозы инсулина гларгин, который при своевременном назначении и интенсификации терапии позволяет достичь целевых значений углеводного обмена с минимальным риском развития гипогликемии.

В 2010 и 2011 гг. проведено исследование ATLAS (Asian Treat to Target Lantus Study), в которое было включено 552 пациента с СД 2 типа с некомпенсированным углеводным обменом в результате терапии ПССП. В схему лечения был добавлен инсулин гларгин. Больные были рандомизированы на две группы: 275 пациентов проводили титрацию дозы инсулина самостоятельно каждые 3 дня (первая группа), 277 пациентам изменение дозы инсулина проводил врач (вторая группа). После 12 недель терапии среднее значение HbA_{1c} достоверно снизилось по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$) в обеих группах: в первой группе на 1,27%, во второй – на 1,16%.

После 24 недель терапии уровень HbA_{1c} продолжил снижаться в обеих группах по сравнению с началом исследования – -1,40 и -1,25% соответственно. Количество эпизодов гипогликемий было незначительным, однако в первой группе они наблюдались чаще: в ночное время ($p = 0,002$), симптоматических ($p = 0,02$). В то же время было отмечено, что назначение инсулина гларгин не привело к ухудшению качества жизни пациентов обеих групп [28]. Удовлетворенность лечением к 24-й неделе наблюдения повысилась в обеих группах – 5,34 (95% ДИ 4,48–6,20, $p < 0,001$) против 5,05 (95% ДИ 4,21–5,90, $p < 0,001$).

Для адекватного контроля гликемии около 30–40% пациентов с СД 2 типа нуждаются в долгосрочной инсулинотерапии. При этом исследование J.V. Brown и соавт. показало, что, несмотря на декомпенсацию углеводного обмена (средний уровень HbA_{1c} составлял почти 10%), прием ПССП необходимо продлевать в среднем еще на три года [29].

Таким образом, обоснованное раннее назначение инсулинотерапии необходимо для выработки оптимальной и эффективной схемы лечения больных СД. Это позволит достичь индивидуальных целей лечения, снизить частоту осложнений СД и, как следствие, улучшить качество жизни и отдаленный прогноз. ❁

Литература

1. *Funnel M.M.* Overcoming barriers to the initiation of insulin therapy // *Clinical Diabetes*. 2007. Vol. 25. № 1. P. 36–38.
2. *Kuritzky L.* Overcoming barriers to insulin replacement // *J. Fam. Pract.* 2009. Vol. 58. Suppl. 8. P. 25–31.
3. *Hunt L.M., Valenzuela M.A., Pugh J.A.* NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 292–298.
4. *Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T. et al.* Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 11. P. 2673–2679.
5. *Alberti G.* The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) study // *Practical Diabetes Int.* 2002. Vol. 19. P. 22–24.
6. *Bolli G.B.* The pharmacokinetic basis of insulin therapy in diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1989. Vol. 6. № 4. P. 3–15.
7. *Binder C., Lauritzen T., Faber O., Pramming S.* Insulin pharmacokinetics // *Diabetes Care*. 1984. Vol. 7. № 2. P. 188–199.
8. *Hirsch I.B.* Insulin analogues // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 2. P. 174–183.
9. *Brange J., Ribel U., Hansen J.F. et al.* Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications // *Nature* 1988. Vol. 333. № 6174. P. 679–682.
10. *DCCT Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.



11. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
12. 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.
13. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., Mac Mahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
15. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // *Prim. Care*. 1999. Vol. 26. № 4. P. 771–789.
16. De Fronzo R.A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis // *Neth. J. Med.* 1997. Vol. 50. № 5. P. 191–197.
17. Taskinen M.R., Sane T., Helve E. et al. Bedtime insulin for suppression of overnight free-fatty acid, blood glucose, and glucose production in NIDDM // *Diabetes*. 1989. Vol. 38. № 5. P. 580–588.
18. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B. et al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. № 22. P. 2763–2769.
19. Oliver M.F., Kurien V.A., Greenwood T.W. Relation between serum-free-fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction // *Lancet*. 1968. Vol. 1. № 7545. P. 710–714.
20. Standl E., Schnell O. Insulin as a first-line therapy in type 2 diabetes: should the use of sulfonylureas be halted? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. 136–139.
21. Davidson M.B. Pro's and con's of the early use of insulin in the management of type 2 diabetes: a clinical evaluation // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2009. Vol. 16. № 2. P. 107–112.
22. Witthaus E., Stewart J., Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. № 8. P. 619–625.
23. Bretzel R.G., Nuber U., Landgraf W. et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9618. P. 1073–1084.
24. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 12. P. 2142–2148.
25. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3080–3086.
26. Davies M., Storms F., Shutler S. et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 6. P. 1282–1288.
27. Ярек-Мартынова И.П., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Результаты наблюдательной программы LAURUS по применению инсулина Лантус в повседневной клинической практике в Российской Федерации // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2010. № 6. С. 40–45.
28. Jarek-Martynowa I.R., Freemantle N., Admane K., Koroleva A. and the ATLAS Study Group. Evaluating the patient experience in the Asian Treat to Target Lantus Study (ATLAS), a 24 week randomised, multinational study. Abstract 1060 // 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 2013.
29. Brown J.B., Nichols G.A., Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1535–1540.

Early insulin therapy in patients with diabetes mellitus

I.R. Yarek-Martynova, M.Sh. Shamkhalova, N.V. Zaytseva, M.V. Shestakova

Endocrinology research center

Contact person: Ivona Yanovna Yarek-Martynova, iwonamj@mail.ru

Achieving target values of glycemic profile is considered as the main purpose of therapy of diabetes mellitus. Early administration of insulin let not only to quickly and effectively lower glycemic parameters and compensate carbohydrate metabolism, but also reduce risk of cardiovascular complications. Introduction of peakless long acting insulin analogues into clinical practice, e.g. glargine, contributes to establishing a stable drug concentration sustained for 24 hours. It results in reduction of fasting glucose level in the blood as well as glycated hemoglobin HbA_{1c} and lower risk of glycaemia.

Key words: diabetes mellitus, insulin therapy, glargine



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**24–26 сентября 2014 г.
Казань**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 24–26 сентября 2014 года в Казани по адресу: ул. Ершова, д. 1 (ГТРК «Корстон»).

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

ВНИМАНИЕ!

Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 июня 2014 г.
Убедительная просьба заблаговременно подавайте ваши тезисы.
Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

1. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см, шрифт Times – 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: rsc.tezis@gmail.com. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов. При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении. Пример: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2.

ТЕЗИСЫ, ОФОРМЛЕННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ТРЕБОВАНИЙ, А ТАКЖЕ ПРИСЛАННЫЕ ПО ФАКСУ ИЛИ ПО ПОЧТЕ, РАССМАТРИВАТЬСЯ НЕ БУДУТ.

ОРГКОМИТЕТ

Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» (ООО «РКО»)
Адрес: Россия, 119019, г. Москва, Гоголевский бульвар, д. 15
Телефон: +7 (495) 500 95 90
Телефон: +7 (926) 300 11 77
E-mail: cardio.moscow@gmail.com
www.scardio.ru

ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Управление внешних связей и развития
Россия, 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон/факс: +7 (812) 702 37 16
Телефон: +7 (812) 702 37 17
E-mail: rsc.congress@gmail.com
www.almazovcentre.ru





Рязанский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Особенности заместительной терапии левотироксином у больных сахарным диабетом и гипотиреозом

И.И. Дубинина, С.В. Берстнева

Адрес для переписки: Инесса Ивановна Дубинина, inessa.dubinina@mail.ru

Сочетание двух заболеваний – сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза оказывает выраженное негативное влияние на показатели углеводного обмена, инсулинорезистентности и диастолического артериального давления, атерогенность липидов крови. L-Тироксин Берлин-Хеми – препарат левотироксина для лечения гипотиреоза, который не содержит лактозы. В статье представлены свойства препарата, даны рекомендации по его применению, приведены данные исследования о его влиянии на показатели углеводного и липидного обмена, а также артериального давления у пациентов с комбинированной эндокринной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, углеводный и липидный обмен, заместительная терапия левотироксином

Сахарный диабет

Распространенность, механизмы развития и осложнения Сахарный диабет (СД) – одна из важных проблем современности по причине высокой распространенности, неуклонного роста заболеваемости и частоты микро- и макрососудистых осложнений, определяющих течение и прогноз болезни. Согласно данным Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation), в мире зарегистрировано 371 млн больных СД, а к 2025 г. их количество может увеличиться до 552 млн. По данным государственного регистра, СД в Российской Федерации от-

мечен более чем у 3,7 млн человек, причем 85–90% этого количества приходится на СД 2 типа. Однако фактически больных СД в 3–4 раза больше [1].

Сахарный диабет 2 типа является гетерогенным заболеванием, в развитии которого участвуют как модифицируемые факторы – ожирение, гиподинамия, избыточное питание, так и немодифицируемые – пожилой возраст, наследственная предрасположенность (о чем свидетельствует высокая степень конкордантности у однояйцевых близнецов – 90–100%) [2]. Патофизиологической основой СД 2 типа является инсулинорезистентность и дисфункция бета-

клеток. В свою очередь повышенная продукция глюкозы печенью, глюкозотоксичность, липотоксичность участвуют в поддержании и усилении инсулинорезистентности и секреторной недостаточности бета-клеток [3].

Иницирующим фактором развития микро- и макрососудистых осложнений СД является гипергликемия, которая приводит к метаболическим и структурным изменениям органов и тканей: активации полиолового пути обмена глюкозы в нервных волокнах, сосудах сетчатки, почках, повышению активности протеинкиназы С, утолщению базальной мембраны и повышению проницаемости сосудистой стенки, неферментативному гликозилированию белков. Это ведет к гемодинамическим нарушениям: усилению кровотока и повышению давления в сосудах микроциркуляторного русла, повышению агрегации тромбоцитов и риска тромбообразования в просвете сосудов. Гипергликемия способствует активации процессов перекисного окисления липидов. Взаимодействие супероксидного радикала с оксидом азота приводит к образованию пероксинитрита, который оказывает токсическое действие на эндотелий сосудов, а снижение уровня оксида азота – к вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции [4]. Именно поэтому у 60–80% больных СД 2 типа развивается артери-



альная гипертензия (АГ), частота которой в 2 раза выше общепопуляционных значений. Однако АГ при СД 2 типа лишь одно из проявлений заболевания, в основе которого лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [5]. При СД 2 типа изменяется липидный обмен. При исследовании липидного спектра можно отметить повышение уровня атерогенных фракций: липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) – одновременно со снижением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Эта липидная триада обуславливает ускоренное развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца и является прогностическим маркером высокого сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа. Проведенные проспективные исследования доказали ведущую роль гипергликемии (особенно постпрандиальной) в развитии ишемической болезни сердца и, следовательно, в повышении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Основные направления лечения СД
Главная цель лечения СД – достижение оптимального метаболического контроля, для того чтобы снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений. При этом лекарственная терапия направлена на достижение индивидуального целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) (в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и риска развития гипогликемических состояний), а также на достижение целевого уровня липидного обмена и артериального давления (АД). На основании обобщенных данных доказательной медицины Советом экспертов Российской ассоциации эндокринологов был разработан Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. Приоритетными принципами, лежащими в основе

рекомендаций Консенсуса, являются безопасность и эффективность [6].

Гипотиреоз

Причины возникновения, влияние на разные системы организма и диагностика

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный продолжительным и стойким дефицитом тиреоидных гормонов. Распространенность клинически выраженного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%, субклинического 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин [7]. Основными причинами первичного гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит, тиреоидэктомия, лечение радиоактивным йодом, дефекты развития щитовидной железы.

Клиническая картина гипотиреоза зависит от возраста пациента, скорости развития тиреоидной недостаточности, наличия сопутствующих заболеваний.

Для синдрома гипотиреоза характерно нарушение многих систем организма. Так, со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается брадикардия, диастолическая артериальная гипертензия, рефрактерная к гипотензивной терапии, но поддающаяся коррекции при заместительной терапии левотироксином. В случае недостаточности кровообращения, анемии у пожилых пациентов гипотиреоз может протекать с тахикардией. Существует риск изолированного накопления жидкости в полости перикарда или развития гипотиреоидного полисерозита – гидроторакса, асцита.

Со стороны дыхательной системы у больных гипотиреозом отмечается синдром обструктивного апноэ во сне по причине отека и инфильтрации слизистой оболочки верхних дыхательных путей. К гастроэнтерологическим маскам гипотиреоза можно отнести гипотироторную дисфункцию желчевыводящих путей, желчно-каменную болезнь, хронические запоры.

При субклиническом и манифестном гипотиреозе есть вероятность нарушения менструальной функции и/или развития гиперпролактинемического гипогонадизма. Повышение секреции пролактина передней долей гипофиза обусловлено стимуляцией тиреотропин-рилизинг-гормоном по механизму отрицательной обратной связи при первичном гипотиреозе. При этом длительно существующий недиагностированный гипотиреоз может привести к образованию вторичной аденомы гипофиза.

Гипотиреоз иногда является причиной депрессивных состояний и когнитивных нарушений. Для него также характерны нарушение липидного обмена, повышение уровня атерогенных фракций липидного спектра и индекса атерогенности (ИА) [8, 9].

В 23–67% случаев больным первичным гипотиреозом ставят диагноз «артериальная гипертензия». Особенности патогенеза АГ при гипотиреозе являются задержка натрия и воды вследствие избытка гликозаминогликанов и вазопрессина в тканях, увеличение периферического сосудистого сопротивления, снижение эластичности стенок сосудов, дислипидемия [10].

Гормональными маркерами заболеваний щитовидной железы являются тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (сТ₄). Подтверждением субклинического гипотиреоза служит умеренное повышение уровня ТТГ при референсном интервале 0,4–4,0 мЕд/л на фоне нормального уровня сТ₄.

Манифестный гипотиреоз устанавливают в случае повышения уровня ТТГ на фоне снижения уровня сТ₄.

Для выявления причин развития первичного гипотиреоза проводят ультразвуковое исследование щитовидной железы, определяют антитела к тиреопероксидазе, а также при необходимости назначают радиоизотопную скинтиграфию и тонкоигольную аспирационную биопсию ткани щитовидной железы.

эндокринология



Заместительная терапия левотироксином

Лечение гипотиреоза заключается в назначении заместительной терапии синтетическими препаратами левотироксина. Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям абсолютным показанием к назначению заместительной терапии левотироксином является манифестный гипотиреоз при сниженном уровне сТ4 и субклинический гипотиреоз с повышенным уровнем ТТГ (более 10 мЕд/л) [11].

Вопрос о назначении левотироксина при субклиническом гипотиреозе, если уровень ТТГ – 4–10 мЕд/л, а уровень сТ4 в норме, решается индивидуально.

Левотироксин показан лицам молодого возраста, при планировании беременности, наличии антител к тиреопероксидазе, а также при дислипидемии, диастолической артериальной гипертензии, депрессии [12].

Преимущества L-Тироксина Берлин-Хеми. L-Тироксин Берлин-Хеми (50 и 100 мкг) не содержит лактозы, что является одним из главных преимуществ препарата. Проведенные исследования доказали, что лактоза в качестве вспомогательного вещества в пероральной лекарственной форме существенно влияет на биодоступность препарата, качество и эффективность лечения, поскольку способствует более быстрому разрушению препарата, снижает его активность и безопасность. Так, в исследовании о влиянии вспомогательных веществ на стабильность таблетированной формы левотироксина натрия пентагидрата было показано, что в препарате, содержащем лактозу, в отличие от препарата левотироксина натрия, содержащего двухосновный фосфат кальция, за 6 месяцев активность действующего вещества снижается на 30% и происходит накопление значительного количества влаги.

Следует также отметить, что у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-

сосудистой системы нередко отмечается недостаточность лактазы. Дефицит данного фермента, участвующего в расщеплении лактозы в тонкой кишке, может вызывать метеоризм, боли в животе, диарею [13], что свидетельствует о непереносимости лактозы. Этот факт ограничивает возможность применения препаратов левотироксина, содержащих лактозу, у таких пациентов. В качестве альтернативы им может быть назначен L-Тироксин.

Степень всасывания препарата L-Тироксин достигает практически 80%. Однако есть данные, что с возрастом всасывание препарата ухудшается. Нарушению всасывания L-Тироксина может способствовать и прием препаратов кальция, солей железа, ципрофлоксацина, рифампицина, фенобарбитала.

Длительный период биологического полураспада L-Тироксина – 6–8 дней, а также время действия – 10–12 дней являются еще одним преимуществом препарата.

Режим приема и дозирование. L-Тироксин следует принимать утром за 30 минут до еды.

Доза препарата устанавливается индивидуально и корректируется врачом. Например, пациентам, не имеющим сердечно-сосудистых заболеваний, L-Тироксин назначается с учетом их массы тела – 1,5 мкг/кг в день (около 75–100 мкг в сутки для женщин и 100–125 мкг для мужчин). Поскольку суточный ритм секреции тиреоидных гормонов практически отсутствует, ежедневный прием L-Тироксина в подобранной дозе хорошо имитирует эндогенную продукцию гормона.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и лиц пожилого и старческого возраста терапию L-Тироксином в дозе 0,9–1 мкг/кг в сутки следует начинать с 12,5–25 мкг в сутки с медленным титрованием дозы на 12,5–25 мкг через 14–21 день. При этом необходимо ежедневно контролировать пульс, АД и регулярно проходить электрокардиографическое исследование. Однако

в случае лечения нарушений сердечного ритма амиодароном доза L-Тироксина, как правило, увеличивается, поскольку амиодарон блокирует конверсию Т4 в Т3.

Время года также оказывает влияние на режим дозирования. Например, летом подобранная доза L-Тироксина нередко снижается. Поскольку подбор правильной дозы препарата очень важен, необходимо обучить больных самоконтролю пульса, АД, массы тела, вести дневник наблюдений [8, 11, 14].

Основным критерием адекватности дозы левотироксина является уровень ТТГ. Определение уровня ТТГ показано через 4–8 недель от начала терапии или после изменения дозы левотироксина. При наблюдении в динамике рекомендуется определять уровень ТТГ через 6 месяцев подобранной терапии левотироксином, а в последующем 1 раз в год при условии адекватной заместительной дозы препарата.

Референсный интервал ТТГ у лиц репродуктивного возраста – 0,5–1,5 мЕд/л. У лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями при невозможности назначения полной дозы заместительной терапии допускается уровень ТТГ в пределах 10 мЕд/л. В регионах с нормальным потреблением йода уровень ТТГ не должен превышать 4,12 мЕд/л [11].

Особенности сочетанной эндокринной патологии

Сахарный диабет и аутоиммунные заболевания щитовидной железы занимают лидирующие позиции в структуре эндокринной патологии. Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза на сегодняшний день отмечено в 5–6,9% случаев. При этом гипотиреоз может предшествовать СД, развиваться с ним одновременно или появиться на фоне уже существующего СД. Гипофункция щитовидной железы при наличии СД усугубляет нарушение углеводного обмена. С одной стороны, при гипотиреозе замедляется всасывание углеводов в кишеч-



нике, подавляется глюконеогенез в печени и, следовательно, снижается продукция глюкозы, а с другой – в исследованиях с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмп отмечены снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой тканях, обусловленное инсулинорезистентностью, и гиперинсулинемия как признак нарушения метаболизма глюкозы. Однако для подтверждения инсулинорезистентности при гипотиреозе необходимо рассчитать индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности). Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза приводит к серьезным нарушениям липидного обмена. Существенные изменения происходят в липидном спектре – усугубляется атерогенная дислипидемия.

У пациентов с СД 2 типа и гипотиреозом повышен риск развития как микрососудистых осложнений, так и сердечно-сосудистых заболеваний – АГ, ишемической болезни сердца [15].

Сочетание СД 2 типа, субклинического и декомпенсированного гипотиреоза сопряжено с такими негативными процессами, как тромбоцитарная гиперактивность и снижение дезагрегационных свойств крови, а также с гипертриглицеридемией [16].

Клиническое исследование эффективности заместительной терапии L-Тироксином при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза

В эндокринологическом отделении Рязанской областной клинической больницы для оценки переносимости, эффективности и безопасности препарата у пациентов с комбинированной патологией было проведено наблюдение, длившееся 3 недели. В исследовании участвовало 49 больных СД 2 типа, которых разделили на две группы. Первая группа – 38 пациентов с СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом (аутоиммунный тирео-

идит – 21 человек, послеоперационный гипотиреоз – 17 человек), возраст $57,6 \pm 1,7$ года, длительность СД 2 типа – $9,6 \pm 0,9$ года, гипотиреоза – $8,6 \pm 0,9$ года. Вторая группа – 11 больных СД 2 типа без нарушений функции щитовидной железы. Возраст пациентов $57,8 \pm 2,9$ года, длительность СД 2 типа – $9,4 \pm 1,3$ года. Клиническая характеристика пациентов обеих групп приведена в табл. 1. Артериальная гипертензия 2-й и 3-й степени имела место у всех пациентов первой группы и у 90,9% пациентов второй.

В качестве сахароснижающей терапии пациентам двух групп были назначены пероральные препараты метформин, гликлазид с модифицированным высвобождением, вилдаглиптин (моно- и комбиниро-

ванная терапия) в сочетании с инсулинотерапией в базально-болюсном режиме (инсулин гларгин, детемир, аспарт, глизин, Инсуман Базал ГТ). Лечение гипотиреоза проводилось левотироксином (препарат L-Тироксин Берлин-Хеми). Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не наблюдалось.

Поскольку у большинства пациентов была отмечена АГ, они получали два-три гипотензивных препарата (лизиноприл, валсартан, небиволол, амлодипин или моксонидин).

Проведено исследование углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная и HbA_{1c}), липидного обмена (общий холестерин крови (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, ТГ), сделан расчет ИА,

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Значение p
Средний возраст, лет	$57,6 \pm 1,7$	$57,8 \pm 2,9$	> 0,05
Длительность СД, лет	$9,6 \pm 0,9$	$9,4 \pm 1,3$	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	$31,8 \pm 1,2$	$34,4 \pm 1,4$	> 0,05
ТТГ, мкМЕ/мл	$4,1 \pm 0,9^*$	$1,3 \pm 0,1$	< 0,01
сТ4, пмоль/л	$15,4 \pm 0,2$	$14,1 \pm 0,9$	> 0,05

* Уровень ТТГ на фоне заместительной терапии L-Тироксином в дозе 50–150 мкг/сут.

Таблица 2. Сравнительная характеристика метаболических показателей в группах

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Значение p
Гликемия натощак, ммоль/л:			
■ при поступлении	$10,6 \pm 0,4$	$8,4 \pm 0,9$	< 0,05
■ при выписке	$8,7 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	< 0,001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л:			
■ при поступлении	$13,5 \pm 0,4$	$10,7 \pm 0,6$	< 0,001
■ при выписке	$11,2 \pm 0,3$	$8,6 \pm 0,5$	< 0,001
HbA_{1c} , %	$8,9 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,4$	< 0,05
ОХС, ммоль/л	$6,7 \pm 0,17$	$6,1 \pm 0,2$	> 0,05
ЛПНП, ммоль/л	$4,3 \pm 0,04$	$3,4 \pm 0,2$	< 0,01
ЛПВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,13$	$1,44 \pm 0,05$	< 0,05
ТГ, ммоль/л	$4,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	< 0,01
ИА	$5,1 \pm 0,08$	$3,8 \pm 0,2$	< 0,01
ИРИ, мМЕ/л	$16,9 \pm 1,8$	$6,6 \pm 0,8$	< 0,001
Индекс НОМА-IR	$6,63 \pm 0,9$	$1,94 \pm 0,3$	< 0,001



Таблица 3. Показатели суточного мониторирования АД

Показатель		Первая группа	Вторая группа	Значение p
Среднее САД, мм рт. ст.	День	124,8 ± 5,3	126,9 ± 9,4	> 0,05
	Ночь	114,4 ± 4,7	122,3 ± 8,8	> 0,05
	24 ч	121,7 ± 5,0	125,8 ± 9,1	> 0,05
Среднее ДАД, мм рт. ст.	День	76,1 ± 5,2	79,0 ± 6,1	> 0,05
	Ночь	67,7 ± 4,7	71,6 ± 5,3	> 0,05
	24 ч	72,8 ± 4,9	77,1 ± 5,9	> 0,05
Индекс времени САД, %	День	17,8 ± 0,9	16,6 ± 1,2	> 0,05
	Ночь	19,0 ± 1,2	30,3 ± 2,8	< 0,01
	24 ч	18,1 ± 1,1	26,5 ± 2,6	< 0,05
Индекс времени ДАД, %	День	86,9 ± 7,3	68,5 ± 5,6	< 0,05
	Ночь	87,2 ± 7,1	69,8 ± 5,8	< 0,05
	24 ч	87,1 ± 7,0	68,6 ± 6,2	< 0,05
Вариабельность САД, мм рт. ст.	День	14,2 ± 1,1	12,7 ± 0,9	> 0,05
	Ночь	10,7 ± 0,7	10,7 ± 0,5	> 0,05
	24 ч	13,6 ± 0,9	12,4 ± 0,8	> 0,05
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	День	10,9 ± 0,8	11,7 ± 1,0	> 0,05
	Ночь	7,8 ± 0,7	10,5 ± 0,9	< 0,05
	24 ч	9,9 ± 0,8	11,3 ± 1,0	> 0,05
Суточный индекс САД, %		6,7 ± 0,8	4,9 ± 0,6	> 0,05
Суточный индекс ДАД, %		8,5 ± 0,9	6,3 ± 0,8	> 0,05
СУП САД, мм рт. ст.		6,8 ± 0,5	11,2 ± 1,2	< 0,01
СУП ДАД, мм рт. ст.		6,3 ± 0,4	11,2 ± 1,1	< 0,01

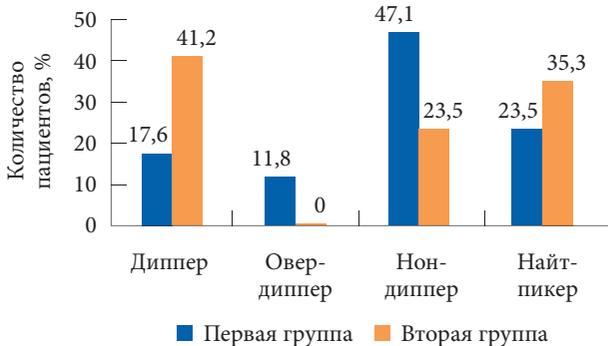


Рис. 1. Сравнение суточных профилей САД

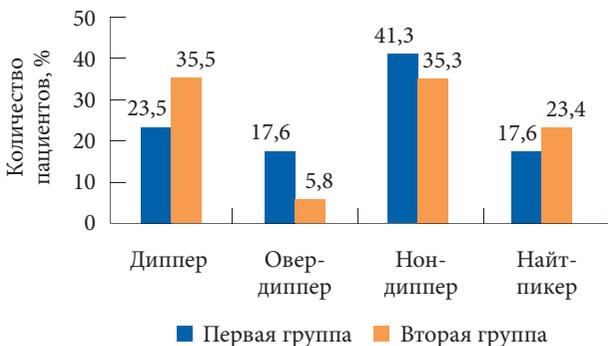


Рис. 2. Сравнение суточных профилей ДАД

вой группы показано достоверное повышение уровней ЛПНП, ТГ и ИА, а также умеренная тенденция к повышению ОХС (табл. 2).

При оценке уровня ИРИ выявлено достоверное повышение данного показателя у больных первой группы по сравнению с таковым у пациентов второй группы (16,9 ± 1,8 и 6,6 ± 0,8, p < 0,001), а также индекса НОМА-IR (6,63 ± 0,9 и 1,94 ± 0,3 мМЕ/л, p < 0,001). Установлена прямая корреляционная зависимость показателей ЛПНП (r = 0,78), ТГ (r = 0,82) и ИА (r = 0,68) от уровня ТТГ в группе больных СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

При анализе результатов суточного мониторирования АД средние показатели систолического и диастолического давления (САД и ДАД) в дневное и ночное время у пациентов первой и второй групп существенно не различались и на фоне гипотензивной терапии находились в пределах нормы. Однако индекс времени ДАД был значительно повышен (более 50%) у пациентов обеих групп и составил соответственно днем 86,9 ± 7,3 и 68,5 ± 5,6% (p < 0,05), ночью – 87,2 ± 7,1 и 69,8 ± 5,8% (p < 0,05), в течение 24 часов – 87,1 ± 7,0 и 68,6 ± 6,2% (p < 0,05).

Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД была умеренно повышена у пациентов обеих групп. Это, скорее всего, связано с недостаточным снижением АД в ночные часы. Вариабельность САД и ДАД на фоне проводимой антигипертензивной терапии не превышала нормальных значений (15 мм рт. ст.) у всех пациентов (табл. 3).

У всех больных отмечено нарушение циркадного ритма АД: недостаточное снижение САД и ДАД в ночные часы, что, по-видимому, обусловлено развитием диабетической автономной кардиоваскулярной невропатии. Такое изменение суточного ритма АД сопряжено с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Нормальный профиль САД типа диппер зарегистрирован у пациентов первой группы в 17,6% слу-

индекса НОМА-IR. Уровень инсулина (иммунореактивный инсулин, ИРИ) определяли иммуноферментным методом. Суточное мониторирование АД проводилось по стандартной методике на аппарате диагностической системы «Валента». Обработка данных проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Коэффициент корреляции (r) определялся методом Пирсона.

К концу 3 недели уровень НbA_{1c} в первой группе составил 8,9 ± 0,2%, во второй – 7,6 ± 0,4% (p < 0,05), уровень глюкозы крови натощак снизился в первой группе с 10,6 ± 0,4 до 8,7 ± 0,3 ммоль/л (p < 0,01), во второй – с 8,4 ± 0,9 до 6,2 ± 0,3 ммоль/л (p < 0,05). Показатели постпрандиальной гликемии в первой группе были в пределах 13,5 ± 0,4 – 11,2 ± 0,3 ммоль/л (p < 0,01), во второй – 10,7 ± 0,6 – 8,6 ± 0,5 ммоль/л (p < 0,05).

При сравнении показателей липидного спектра у пациентов пер-



чаев, у пациентов второй группы – в 41,2% случаев ($p < 0,05$). Профиль нон-диппер в первой группе – у 47,1% больных, во второй группе – у 23,5% ($p < 0,05$) (рис. 1). Суточный индекс ДАД: профиль нон-диппер в первой группе отмечен у 41,3% пациентов, во второй – у 35,3% больных, профиль диппер во второй группе зафиксирован у большего количества больных – 35,5 против 23,5% (рис. 2).

Таким образом, наблюдение показало, что использование в качестве заместительной терапии L-Тироксина Берлин-Хеми при гипотиреозе в сочетании с СД 2 типа и АГ обеспечивает эффективное и безопасное лечение гипотиреоза.

Заключение

При комбинированной эндокринной патологии своевременная диа-

гностика и коррекция тиреотропной недостаточности, антигипертензивная терапия, достижение целевых уровней гликемии и липидов крови должны стать обязательными лечебно-профилактическими мероприятиями, которые позволят снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и отсрочить развитие и прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений СД. 🌐

Литература

- Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. С. 355–360.
- Потемкин В.В. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2013. С. 310–324.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 61–63, 93–103.
- Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 80–82.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011. С. 204–208.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.
- Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 793–803.
- Петунина Н.А. Субклинический гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 2. С. 30–35.
- Эндокринология. Руководство для врачей / под ред. С.Б. Шустова. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 1. С. 238–254.
- Селиванова Г.Б. Особенности патогенеза, течения и фармакотерапии артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу европейской тиреотропной ассоциации 2013 года // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9. № 4. С. 10–14.
- Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012. Т. 8. № 3. С. 17–29.
- Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
- Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клиническая медицина. 2000. Т. 78. № 9. С. 8–12.
- Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality // Arch. Intern. Med. 2012. Vol. 172. № 10. P. 811–817.
- Петрик Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т. 7. № 3. С. 62–66.

Levothyroxine replacement therapy in patients with diabetes mellitus and hypothyroidism

I.I. Dubinina, S.V. Berstnyova

Pavlov Ryazan state medical university

Contact person: Inessa Ivanovna Dubinina, inessa.dubinina@mail.ru

Association of type 2 diabetes and hypothyroidism adversely affects carbohydrate metabolism, atherogenicity of serum, insulin resistance and diastolic blood pressure. L-Thyroxin Berlin-Chemie is a lactose-free levothyroxine preparation for the correction of hypothyroidism. The article addresses characteristics of L-Thyroxin Berlin-Chemie, indications and recommendations for use, the results of the study of effects of levothyroxine on carbohydrate and lipid metabolism and blood pressure in patients with combination of type 2 diabetes and hypothyroidism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, cardiovascular disorders, carbohydrate and lipid metabolism, levothyroxine replacement therapy

Эндокринология



Новые перспективы комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа

И.Р. Ярек-Мартынова, М.Ш. Шамхалова, Н.В. Зайцева, М.В. Шестакова

Адрес для переписки: Ивона Яновна Ярек-Мартынова, iwonamj@mail.ru

Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1, существенно расширило выбор терапии сахарного диабета 2 типа. Высокая эффективность и безопасность указанных препаратов позволяют успешно использовать их как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином в разных популяциях больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, комбинированная терапия

Сахарный диабет (СД) является хроническим социально значимым заболеванием, распространенность которого вызывает беспокойство, особенно в экономически развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 г. в мире насчитывалось 347 млн больных СД. В 2030 г. СД может оказаться на 7-м месте в списке заболеваний, связанных с высоким риском смерти.

В основе развития СД 2 типа лежит инсулинорезистентность и недостаточная выработка инсулина из-за прогрессирующей дисфункции бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [1].

Клиническая картина СД 2 типа определяется гипергликемией, которая проявляется полидипсией и полиурией, потерей массы тела. Метаболические последствия гипергликемии – гиперлипидемия,

дисфункция эндотелия, нарушение свертываемости крови и фибринолиза – со временем приводят к развитию сердечно-сосудистых осложнений, почечной недостаточности, потере зрения, ампутации конечностей и повышают риск смерти [2, 3].

Своевременная диагностика СД и достижение целевых показателей глюкозы крови, липидного обмена, артериального давления позволяют снизить риск разви-



тия микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии) и нейропатии. Однако убедительных данных о том, что постоянный контроль углеводного обмена у больных СД 2 типа снижает риск макрососудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин, пока нет [4]. В последние годы появились новые группы сахароснижающих препаратов, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – глиптины и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Это значительно расширило выбор терапии СД 2 типа [5, 6].

Ингибиторы ДПП-4 увеличивают концентрацию эндогенного ГПП-1 путем ингибирования его ферментной деградации [7].

Дипептидилпептидаза-4 является ферментом группы сериновых протеаз, которые участвуют в отщеплении N-концевого дипептида от ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), в которых предпоследней аминокислотой является пролин или аланин. Быстрое отсоединение дипептидного фрагмента приводит к образованию биологически неактивных метаболитов или метаболитов, действующих как агонисты рецептора ГПП-1 [7, 8].

Ингибирование ДПП-4 препятствует инактивации ГПП-1. В результате усиливается и продлевается его биологическое действие в ответ на прием пищи. А значит, эндогенные инкретины (ГПП-1, ГИП) в течение более длительного времени стимулируют секрецию инсулина и тормозят выработку глюкагона, что в конечном итоге приводит к снижению уровня глюкозы в крови и подавлению печеночного глюконеогенеза.

Еще одним преимуществом препаратов этой группы является потенциальная способность влиять на функцию бета-клеток. Исследования с участием здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа показали улучшение функциональной активности бета-клеток, определенной с ис-

пользованием индекса НОМА-В (Homeostasis model assessment – pancreatic B-cell function – гомеостатическая модель оценки функции бета-клеток), а также соотношения проинсулин/инсулин [9–11].

Терапия ингибиторами ДПП-4 позволяет снизить уровень гликогемоглобина (HbA_{1c}) на 0,5–1%. При этом в отличие от агонистов рецептора ГПП-1 прием ингибиторов ДПП-4 не приводит к торможению пассажа пищи через желудочно-кишечный тракт и не снижает массу тела [7].

Профиль безопасности ингибиторов ДПП-4 сравним с профилем безопасности плацебо. Среди побочных явлений чаще наблюдаются назофарингит, инфекции мочевых путей и головная боль. Повышение риска инфекций скорее всего связано с дефицитом ДПП-4, участвующей в иммунной регуляции. Известно, что стимуляция бета-клеток инкретинами носит глюкозозависимый характер и прекращается, если уровень глюкозы в крови < 3,5–3,2 ммоль/л, в связи с чем монотерапия ингибиторами ДПП-4 имеет более высокий профиль безопасности [12]. Риск развития гипогликемии существует при применении данных препаратов в составе комбинированной терапии СД, особенно с препаратами сульфонилмочевины.

В последние годы в диабетологии активно обсуждается вопрос онкологической безопасности применяемых гипогликемических средств. Исследование безопасности ингибиторов ДПП-4 с участием 13 тыс. человек доказало, что по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами риск развития рака любой локализации на фоне применения ингибиторов ДПП-4 не превысил значимого порога – 1,020 (0,742–1,402, p = 0,90) [13].

Ингибиторы ДПП-4 на сегодняшний день зарегистрированы для применения как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионами, производными

Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1, позволило расширить выбор терапии СД 2 типа

сульфонилмочевины и инсулином продленного действия.

Эффективность и безопасность применения линаглиптина в монотерапии изучались в ходе плацебоконтролируемого двойного слепого исследования продолжительностью 24 недели. Основная группа (n = 336) получала препарат в дозе 5 мг, контрольная (n = 167) – плацебо. В среднем у больных СД в результате приема линаглиптина уровень HbA_{1c} снизился на 0,69% в сравнении с плацебо, у больных с исходной концентрацией HbA_{1c} ≥ 9% – на 1,01% (p < 0,0001). В основной группе по сравнению с группой плацебо показатели уровня глюкозы натощак уменьшились на 1,3 ммоль/л (p < 0,0001), постпрандиальный уровень глюкозы крови также снизился на 3,2 ммоль/л (p < 0,0001). Была отмечена статистически значимая разница значений соотношения проинсулин/инсулин (p = 0,025) и индекса НОМА-В (p = 0,049) [10]. Количество эпизодов гипогликемии в группах не различалось, и ни одному пациенту не потребовалась медицинская помощь.

Учитывая безопасный профиль действия линаглиптина в монотерапии, представляется интересным исследование различных схем комбинированной терапии с его использованием. Так, Т. Наак и соавт. провели двойное слепое исследование эффективности комбинированной терапии (линаглиптин в сочетании с метформином) у больных СД 2 типа, ранее

не получавших лечение. Сравнение результатов монотерапии метформином (1000 мг) и результатов сочетанной терапии метформином (1000 мг) и линаглиптином (5 мг) показало большую эффективность последней в отношении снижения уровня HbA_{1c} (0,8 против 1,7%, $p < 0,0001$). Через 24 недели комбинированной терапии было отмечено существенное снижение уровня глюкозы крови натошак по сравнению с исходным уровнем [14]. Наблюдение в течение следующего года продемонстрировало стабильность достигнутого уровня HbA_{1c} [15]. Фармакокинетику и фармакодинамику потенциального взаимодействия метформина и линаглиптина была посвящена работа E.U. Graefe-Mody и соавт. В рандомизированном открытом перекрестном одноцентровом исследовании было показано, что совместный прием метформина в дозе 850 мг 3 раза в день и линаглиптина в дозе 10 мг 1 раз в день не влиял на фармакологический профиль препаратов. Авторы сделали вывод, что комбинация метформина и линаглиптина безопасна для пациентов с СД 2 типа и не требует коррекции доз препаратов [16].

В 18-недельном рандомизированном исследовании, в котором участвовали 245 больных СД, получавших терапию препаратами сульфонилмочевины, изучалось влияние линаглиптина на углеводный обмен [17]. Включение в состав терапии пациентов основной группы ($n = 161$) линаглиптина привело к снижению

уровня HbA_{1c} на 0,47% по сравнению с группой плацебо ($n = 84$) ($p < 0,0001$).

При длительном течении СД 2 типа часто развивается вторичная резистентность к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП). Она является следствием уменьшения количества бета-клеток и/или нарастающей инсулинорезистентности. Через 10–15 лет от начала заболевания у половины пациентов предшествующее лечение ПССП становится неэффективным и появляются показания к инсулинотерапии.

Инсулинотерапия ежегодно назначается 5–10% больных СД 2 типа [18, 19]. Следует ли продолжать терапию ПССП при иницировании инсулинотерапии? Терапия метформином должна быть продолжена, если нет следующих противопоказаний: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м², анемия, гипоксические состояния и др. Доказательства в отношении других препаратов менее очевидны. Комбинированная терапия инсулином и ингибиторами ДПП-4 в этой ситуации имеет преимущества. Среди классических ограничений инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа гипогликемия остается основным препятствием для достижения компенсации углеводного обмена. Ингибиторы ДПП-4 в сочетании с инсулином способны улучшить гликемический контроль благодаря повышению чувствительности клеток островков Лангерганса к глюкозе, при этом риск развития гипогликемии снижается.

Комбинированная терапия линаглиптином и инсулином была изучена в трех основных клинических исследованиях в различных популяциях. Было показано, что линаглиптин является эффективным и безопасным препаратом при применении в комбинации с инсулином у больных СД 2 типа [20].

Проведено изучение долгосрочного профиля эффективности и безопасности линаглиптина

в комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа, которые не достигли цели лечения при использовании базального инсулина в сочетании с ПССП или без таковых. В исследовании принял участие 1261 пациент. Во время монотерапии базальным инсулином или терапии инсулином в сочетании с метформином и/или пиоглитазоном уровень HbA_{1c} составлял 7,0–10,0%. Больные были разделены на две группы (двойной слепой метод): в одной группе в схему лечения был добавлен линаглиптин (5 мг 1 раз в день), в другой – плацебо. Исследование продолжалось более 52 недель. К 24-й неделе терапии уровень HbA_{1c} относительно исходных значений снизился на 0,6 и 0,1% соответственно (разница между группами составила 0,65% (95%-ный доверительный интервал 0,74–0,55, $p < 0,0001$)). С 24-й недели в рамках протокола была проведена коррекция дозы инсулина, однако в целом она повысилась незначительно – к 52-й неделе на 2,6 МЕ/сут в группе линаглиптина и на 4,2 МЕ/сут в группе плацебо ($p < 0,003$). Однако это не привело к дальнейшему снижению уровня HbA_{1c}. Частота развития гипогликемии в группах не различалась: к 24-й неделе в группе линаглиптина зафиксировано 22,0% случаев, в группе плацебо – 23,2%, в конце лечения в группе линаглиптина отмечено 31,4% эпизодов гипогликемии, в группе плацебо – 32,9%. Побочные эффекты были зафиксированы в 78,4 и 81,4% случаев соответственно. Масса тела за время терапии снизилась в группе линаглиптина на 0,30 кг, в группе плацебо – на 0,04 кг [21]. Выведение линаглиптина из организма происходит в основном через желудочно-кишечный тракт [22]. Так, после перорального приема меченого линаглиптина здоровыми добровольцами в течение 4 дней 80% принятой дозы было выведено с калом и 5% с мочой. При проведении гемо- и перитонеального диализа существенной элиминации линаглиптина не вы-

Ингибиторы ДПП-4 в сочетании с инсулином способны улучшить гликемический контроль благодаря повышению чувствительности клеток островков Лангерганса к глюкозе, при этом риск развития гипогликемии минимален



Улучшая контроль, заботимся о пациенте¹

**Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа
новый ингибитор ДПП-4 ТРАЖЕНТА обеспечивает:**

Значимое снижение гликемии

- снижение HbA_{1c} на 1,2% к 24 неделе у пациентов с высоким исходным уровнем гликемии²
- сравнимое с препаратом сульфонилмочевинь³

Длительный и надежный контроль гликемии

- снижение HbA_{1c} на 0,8% удерживалось в течение 2 лет⁴

Уникальный профиль безопасности и переносимости

- сравнимый с плацебо⁵

Одна дозировка один раз в день⁶

- не требует коррекции дозы, даже у пациентов с любой степенью нарушения функции почек и печени⁶



Реклама

BILLY-PW-47-120413

⁶В комбинации с метформином и сульфонилмочевиней

1. Groop PH et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment for diabetic nephropathy. ADA 2012, 953-P (Poster). 2. Owens DR et al. Diabet Med 2011;28:1352-61. 3. Gallwitz B et al. ADA 71st Scientific Sessions, San Diego, June 24-28, 2011. 4. Schlosser A et al. Diabetologia 2011;54(Suppl 1):S242. 5. Schernthaner G et al. ADA 71st Scientific Sessions, San Diego, June 24-28, 2011. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента (в сокращении)
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Тражента.

Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012. Торговое наименование: Тражента. МНН: линаглиптин. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг линаглиптина. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор. Фармакологические свойства: линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретинов – глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа; диабетический кетоацидоз; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в день, внутрь. Тражента может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день. Побочное действие: частота побочных эффектов при приеме линаглиптина 5 мг была аналогичной частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Возможны следующие побочные эффекты: гиперчувствительность, кашель, панкреатит, назофарингит и др. Особые указания: препарат Тражента противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо. Применение линаглиптина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Условия хранения: при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

диабет 2 типа: в качестве монотерапии – у пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты и физических упражнений, при непереносимости метформином или при противопоказаниях к его применению вследствие почечной недостаточности; в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевинь или тиазолидиндиом в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами; в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевинь в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами; в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с инсулином и/или пiogлитазоном и/или производными сульфонилмочевинь в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; беременность и период

грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в день, внутрь. Тражента может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день. Побочное действие: частота побочных эффектов при приеме линаглиптина 5 мг была аналогичной частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Возможны следующие побочные эффекты: гиперчувствительность, кашель, панкреатит, назофарингит и др. Особые указания: препарат Тражента противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо. Применение линаглиптина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Условия хранения: при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.



явлено. Был сделан вывод, что препарат не требует коррекции дозы у больных с заболеванием почек [23].

Исследование эффективности и безопасности линаглиптина в сравнении с плацебо проведено у больных СД 2 типа (уровень HbA_{1c} – 8,2%) с хронической болезнью почек 4–5-й стадии (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²). В период активной фазы исследования (длительность – 12 недель) у 80,5% пациентов основная терапия заключалась в приеме инсулина или в комбинированном приеме инсулина с ПССП (производные сульфонилмочевины, глиниды, пиоглитазон). Дозы препаратов оставались стабильными. В период следующей фазы (наблюдение, длительность – 40 недель) согласно протоколу исследования при недостижении целей лечения существовала возможность коррекции доз основных препаратов. Через 12 недель уровень HbA_{1c} в группе терапии линаглиптином по сравнению с группой плацебо снизился относительно исходного значения на 0,59%, а к концу исследования разница показателей HbA_{1c} увеличилась до 0,72%.

Параметры почечной функции как показатели безопасности лечения в течение исследования в группах терапии линаглиптином и плацебо существенно не менялись (СКФ снизилась на 0,8 мл/мин/1,73 м² в группе ли-

наглиптина и на 2,2 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо). Частота эпизодов гипогликемии у больных, получавших терапию линаглиптином, была выше, чем в группе плацебо, в основном за счет бессимптомных гипогликемических состояний. В то же время не было статистически достоверной разницы в частоте тяжелых случаев гипогликемии между двумя группами. Не отмечено значимых различий и в динамике массы тела [24].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что линаглиптин можно использовать у больных СД 2 типа на разных стадиях хронической болезни почек.

Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого возраста с СД 2 типа повышает риск возникновения побочных явлений, вызванных взаимодействием разных лекарственных средств [25]. В связи с тем что эпизоды гипогликемии в этой группе пациентов развиваются достаточно часто, терапия должна быть направлена на снижение существующего риска гипогликемии [26].

Имеющиеся данные о безопасности сочетанной терапии линаглиптином и инсулином позволили провести исследование безопасности данной комбинации препаратов у больных старше 70 лет. В исследование включен 241 больной СД 2 типа с уровнем

$HbA_{1c} \geq 7\%$, получавший лечение метформином и/или препаратами сульфонилмочевины и/или инсулином. В схему лечения были добавлены линаглиптин в дозе 5 мг или плацебо. При сопоставимой частоте побочных реакций пациентов, получавших линаглиптин, произошло значимое снижение уровня HbA_{1c} в отличие от пациентов, получавших плацебо. Случаи гипогликемии в группе терапии линаглиптином фиксировались чаще – 24,1 против 16,5%. Данная разница не достигала уровня статистической значимости и была связана с терапией препаратами сульфонилмочевины. Анализ результатов (исключая пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины) показал одинаковую частоту гипогликемических эпизодов в обеих группах (группа линаглиптина – 14,9% случаев, группа плацебо – 16,7%) [27].

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП-1, существенно расширило возможности индивидуального подбора лекарственных препаратов как в монотерапии, так и в комбинированной терапии СД 2 типа. В итоге это способствует достижению оптимального контроля гликемии при максимальной безопасности лечения. ☼

Литература

1. Kahn C.R. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes // *Diabetes*. 1994. Vol. 43. № 8. P. 1066–1084.
2. Luzniak P., Marek J., Kowrach M., Wojciechowska-Luzniak A. Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy // *Przew. Lek.* 2009. Vol. 12. № 2. P. 34–40.
3. Flipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego // *Farm. Pol.* 2009. Vol. 65. № 6. P. 425–438.
4. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 187–192.
5. Nathan D.M. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 5. P. 437–440.
6. Srinivasan B.T., Jarvis J., Khunti K., Davies M.J. Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review // *Postgrad. Med. J.* 2008. Vol. 84. № 996. P. 524–531.
7. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. Vol. 4. № 4. P. 753–768.
8. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.

9. Graefe-Mody U., Giessmann T., Ring A. *et al.* A randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of food on the relative bioavailability of linagliptin in healthy subjects // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. № 8. P. 1096–1103.
10. Del Prato S., Bernett A.H., Huisman H. *et al.* Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 258–267.
11. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. *et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.
12. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 2. P. 194–206.
13. Monami M., Dicembrini I., Martelli D., Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. Suppl. 3. P. 57–64.
14. Haak T., Meinicke T., Jones R. *et al.* Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 14. № 6. P. 565–574.
15. Haak T., Meinicke T., Jones R. *et al.* Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 12. P. 1283–1293.
16. Graefe-Mody E.U., Padula S., Ring A. *et al.* Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 8. P. 1963–1972.
17. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. Safety and efficacy as add-on therapy to sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes // *European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Stockholm, 2010.*
18. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // *Prim. Care.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 771–789.
19. DeFronzo R.A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis // *Neth. J. Med.* 1997. Vol. 50. № 5. P. 191–197.
20. Von Websky K., Reichetzeder C., Hocher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 681–694.
21. Yki-Järvinen H., Rosenstock J., Durán-García S. *et al.* Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥ 52 -week randomized, double-blind study // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 12. P. 3875–3881.
22. Heise T., Graefe-Mody E.U., Hüttner S. *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 8. P. 786–794.
23. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 10. P. 939–946.
24. Friedrich C., Emser A., Woerle H.J., Graefe-Mody U. Renal impairment has no clinically relevant effect on the long-term exposure of linagliptin in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Ther.* 2013. Vol. 20. № 6. P. 618–621.
25. Booth G.L., Kapral M.K., Fung K., Tu J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9529. P. 29–36.
26. Matyka K., Evans M., Lomas J. *et al.* Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 2. P. 135–141.
27. Barnett A.H., Huisman H., Jones R. *et al.* Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9902. P. 1413–1423.

New horizons in combination drug therapy for type 2 diabetes mellitus

I.R. Yarek-Martynova, M.Sh. Shamkhalova, N.V. Zaytseva, M.V. Shestakova

Endocrinology research center

Contact person: Ivona Yanovna Yarek-Martynova, iwonomj@mail.ru

As a result of introduction of novel classes of hypoglycemic drugs, e.g. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (gliptins) and glucagon-like peptide-1 analogues, new approaches to the drug therapy for type 2 diabetes mellitus emerged. New agents are characterized by high efficacy and safety and may be recommended for single therapy or in combination with oral hypoglycemic drugs or insulin in different diabetic populations.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, combination therapy



Левотироксин: все ли мы о нем знаем?

Л.Ю. Моргунов

Адрес для переписки: Леонид Юльевич Моргунов, morgunov.l.y@mail.ru

Левотироксин является «золотым стандартом» заместительной терапии гипотиреоза. При этом в ряде случаев прием левотироксина не приводит к компенсации заболевания из-за нарушения всасывания препарата. Препятствовать адекватному всасыванию левотироксина могут разные факторы, в том числе первичный или вторичный дефицит лактазы. Применение безлактозной формы левотироксина снижает потребность в препарате, нивелирует лабильность гормональных показателей и, как следствие, существенно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: левотироксин, гипотиреоз, непереносимость лактозы

Заболевания щитовидной железы занимают второе место в структуре эндокринной патологии. И это прежде всего относится к гипотиреозу. Гипотиреоз – состояние, обусловленное длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы.

По данным литературы, в настоящее время распространенность в общей популяции манифестного гипотиреоза составляет 0,2–2%, а субклинического – 10–12% [1]. У женщин данное заболевание встречается в 6 раз чаще, чем у мужчин [2].

Поскольку около 10 млн человек сегодня необходима заместительная терапия левотироксином, врач любого профиля должен знать основы лечения гипотиреоза, а также учитывать индивидуальные особенности пациента при выборе препарата для заместительной терапии.

Заместительная терапия левотироксином

«Золотым стандартом» заместительной терапии при гипотиреозе является левотироксин. Щитовидная железа практически не выполняет других функций, кроме секреторной. Синтез гормонов щитовидной железой не связан с циркадным ритмом. Поэтому ежедневный однократный прием левотироксина в дозе, восполняющей дефицит гормона, позволяет поддерживать нормальную функцию щитовидной железы.



Препараты синтетического левотироксина появились еще в 50-х гг. прошлого века. Существует достаточное количество исследований, подтверждающих, что левотироксин – оптимальное из существующих средств для лечения гипотиреоза [3]. Тем не менее появляются новые исследования эффективности заместительной терапии левотироксином, расширяющие возможности его применения.

Одно из последних перекрестных исследований, проведенных в Пакистане, было посвящено выявлению у новорожденных гипотиреоза. Критерий – уровень тиреотропного гормона (ТТГ). При выявлении гипотиреоза назначалось лечение левотироксином. Из 550 новорожденных у 4 (0,8%) был выявлен повышенный уровень ТТГ. Врожденный гипотиреоз имел статистически значимую связь с гипотиреозом у матери ($p=0,0001$) и приемом ею в период беременности препаратов левотироксина ($p=0,013$) [4].

Популяционное исследование, проведенное в Нидерландах, доказало связь возраста пациента со снижением функции щитовидной железы. С 2002 по 2003 г. в нем приняло участие 5816 человек разного возраста без выявленных ранее заболеваний щитовидной железы. Показатель смертности среди пожилых людей с уровнем ТТГ 3,0–4,0 мМЕ/л был значительно выше, нежели у пациентов с уровнем ТТГ в пределах среднего диапазона – 1,0–2,0 мМЕ/л (ОР 1,8 (95% ДИ 1,0–3,1)). Авторы предположили, что существует потенциальная возможность назначения таким пациентам заместительной терапии левотироксином [5].

Метаанализ, проведенный в Кувейте, показал, что супрессивная терапия левотироксином солитарных узлов щитовидной железы способствует уменьшению размера узлов в 2 раза и на 50% сокращает риск развития рака. Таким образом, было предложено рассматривать такой вид лечения как альтернативный у больных, получающих левотироксин, но

при условии, что риск развития побочных эффектов у таких пациентов будет минимальным [6]. Однако клиническая эффективность и безопасность такой терапии пока вызывают споры.

В настоящее время с уверенностью можно сказать, что показанием к применению левотироксина является не только гипотиреоз различного генеза (в том числе во время беременности, в период лактации, а также при планировании беременности [7]), но и смешанный зоб. Препарат назначается в составе комплексной терапии диффузного токсического зоба (после достижения эутиреоидного состояния), эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы, для профилактики рецидивов после оперативного лечения узловых и злокачественных новообразований щитовидной железы, при кретинизме. Левотироксин также рекомендуется использовать при проведении теста на подавление функции щитовидной железы.

Период полувыведения левотироксина достаточно длительный – 6–7 суток. Около 15% выводится почками и с желчью (в неизменном виде и в виде конъюгатов). Биодоступность препарата при пероральном приеме достаточно высокая. После приема левотироксина из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) всасывается от 48 до 79% препарата. Прием натощак увеличивает всасывание активного вещества. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 6 часов. Связывание с белками плазмы (тироксинсвязывающим глобулином, преальбумином и альбумином) составляет 99%. Объем распределения – 0,5 л/кг. Распределение происходит в основном в печени, головном мозге и мышцах. В различных тканях происходит монодейодирование (примерно 80% левотироксина натрия) с образованием трийодтиронина и неактивных продуктов. Небольшое количество активного вещества подвергается дезаминированию и декарбоксилации с образованием тетраидтироуксусной

Синтез гормонов щитовидной железой не связан с циркадным ритмом. Ежедневный однократный прием левотироксина в дозе, восполняющей дефицит гормона, позволяет поддерживать нормальную функцию щитовидной железы

кислоты, а также конъюгированию с серной и глюкуроновой кислотами (в печени).

Заместительная доза левотироксина при первичном гипотиреозе у взрослых определяется из расчета 1,6 мкг/кг массы тела пациента. С возрастом потребность в препарате иногда уменьшается, при этом доза левотироксина может снизиться до 1 мкг/кг. У пациентов с избыточной массой тела расчет дозы проводится на 1 кг идеальной массы тела. Ранее большинство исследователей рекомендовали доводить дозу до полной заместительной постепенно – в течение 2–4 недель, при этом начинать прием следовало с 50 мкг препарата, повышая дозу на 25 мкг. Однако последние данные свидетельствуют о том, что безопасно начинать лечение с полной заместительной дозы у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний и в возрасте моложе 50 лет. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний начальная доза должна составлять 12,5–25 мкг, а потом постепенно увеличиваться.

Если гипотиреоз впервые выявлен во время беременности, левотироксин назначают в полной заместительной дозе. Следует учитывать, что во время беременности потребность в левотироксине существенно повышается и полная заместительная доза составит около 2,3 мкг/кг [8].

Эндокринологи Детского национального медицинского центра США (Вашингтон) проанализировали результаты лечения 55 пациентов с врожденным гипотиреозом за 3 года. Больных



разделили на три группы в зависимости от дозы получаемого левотироксина: первая группа – 6–9,9 мкг/кг, вторая – 10–11,9 мкг/кг и третья – 12–15 мкг/кг. Критерий передозировки – уровень тироксина > 16 мкг/дл, свободного тироксина > 2,3 нг/дл и ТТГ < 0,5 мМЕ/л. Критерий неэффективности лечения – уровень ТТГ > 6 мМЕ/л через месяц. Уровень гормонов щитовидной железы, отвечающий критериям таких состояний, как эутиреоз, гипертиреоз и тиреотоксикоз, через месяц отмечен в первой группе у 46, 37 и 17% пациентов соответственно, во второй – у 30, 55 и 15% пациентов, в третьей – у 0, 75 и 25% больных. Авторы сделали вывод: на момент постановки диагноза начальные дозы левотироксина 10–11,9 мкг/кг (уровень ТТГ > 100 мМЕ/л) и 8–10 мкг/кг (уровень ТТГ < 100 мМЕ/л) не позволяют достичь референсного диапазона ТТГ [9]. Для лечения врожденного гипотиреоза современные руководства рекомендуют начальную дозу левотироксина 10–15 мкг/кг.

Причины декомпенсации гипотиреоза

Пероральный прием левотироксина в дозах, которые обеспечивают гормональный баланс, является самой удобной формой для лечения гипотиреоза. Тем не менее у трети пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином, отмечается декомпенсация гипотиреоза [10].

О.Е. Okosieme и соавт., изучив 58 567 историй болезней, выделили группу больных гипотиреозом

(n = 1037), получавших лечение левотироксином в госпиталях Великобритании с 2004 по 2009 г. Исследователи отметили, что у 385 (37,2%) пациентов не было достигнуто целевых уровней ТТГ. Анализ контролируемых и когортных исследований, а также систематических обзоров, опубликованных с 1960 г. и посвященных проблеме некомпенсированного гипотиреоза, показал, что в 50% случаев заместительная терапия левотироксином не позволяет достичь целевого уровня ТТГ [11].

Нарушение всасывания

Дело в том, что на снижение всасывания левотироксина могут влиять разные факторы. Наиболее распространенной причиной неэффективности или резистентности к лечению левотироксином является *синдром псевдомальабсорбции*.

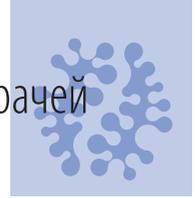
Уже в 2006 г. М. Muñoz-Torres и соавт. заявили, что причиной резистентности к терапии левотироксином у 55-летней пациентки стала ранее не диагностированная *непереносимость лактозы*. Исследователи предположили, что у 7–20% взрослого населения именно непереносимость лактозы является причиной нарушений биодоступности левотироксина, что, по-видимому, связано с наличием заболеваний ЖКТ. По мнению авторов, скорректировать данную патологию можно с помощью диеты [12]. Это подтверждают и последние работы.

Турецкие ученые провели исследование 83 пациентов с аутоиммунным тиреодитом (тиреодитом Хашимото), осложненным гипотиреозом. Все больные принимали левотироксин. Тест на непереносимость лактозы показал ее наличие у 75,9% пациентов. В окончательный анализ были включены 38 исследуемых с непереносимостью лактозы (30 пациентов в эутиреоидном статусе и 8 – с субклиническим гипотиреозом) и 12 исследуемых без указанной патологии. Пациенты с непереносимостью лактозы были на безлактозной диете. Наблюдение про-

должалось 8 недель. Результаты показали значительное снижение уровня ТТГ у пациентов с непереносимостью лактозы: у эутиреоидных пациентов – с $2,06 \pm 1,02$ до $1,51 \pm 1,1$ мЕД/мл, у пациентов с субклиническим гипотиреозом – с $5,45 \pm 0,74$ до $2,25 \pm 1,88$ мЕД/мл соответственно ($p < 0,05$). Уровень ТТГ у этих пациентов в дальнейшем существенно не изменился ($p > 0,05$). Авторы пришли к выводу, что непереносимость лактозы часто встречается у пациентов с аутоиммунным тиреодитом, а уменьшение ее употребления снижает уровень ТТГ. Поэтому пациентам с гипотиреозом, которым требуется все возрастающая доза левотироксина и которые имеют нестабильный уровень ТТГ и устойчивы к лечению тироксином, необходимо обследовать на наличие непереносимости лактозы [13]. Оценка эффективности терапии левотироксином у пациентов с непереносимостью лактозы была выполнена в исследовании, проведенном в Риме. В нем приняло участие 34 пациента с аутоиммунным тиреодитом и гипотиреозом. Работа проводилась с 2009 по 2012 г. Обязательным условием исследования было соблюдение безлактозной диеты.

У всех пациентов с аутоиммунным тиреодитом с хорошей переносимостью лактозы стабилизация ТТГ (медиана ТТГ – 1,02 мЕд/л) была достигнута при средней дозе левотироксина 1,31 мкг/кг в сутки. При такой же дозе препарата (1,29 мкг/кг в сутки) у пациентов с непереносимостью лактозы лишь у 5 из 34 пациентов был достигнут целевой уровень ТТГ (медиана ТТГ – 0,83 мЕд/л). Оставшимся 29 пациентам дозу левотироксина постепенно увеличивали: целевой уровень ТТГ (медиана ТТГ – 1,21 мЕд/л) был достигнут при средней дозе левотироксина 1,81 мкг/кг в сутки (+38%, $p < 0,0001$). У 6 из них были диагностированы заболевания ЖКТ и потребность в левотироксине оказалась еще выше – 2,04 мкг/кг в сутки (+55%, $p = 0,0032$), у 23 пациентов медиана дозы левотирок-

Пациентов с гипотиреозом, которым требуется все возрастающая доза левотироксина и которые имеют нестабильный уровень ТТГ и устойчивы к лечению тироксином, необходимо обследовать на наличие непереносимости лактозы



сина составила 1,72 мкг/кг в сутки (+31%, $p < 0,0001$). Авторы убедительно продемонстрировали, что при непереносимости лактозы значительно возрастает потребность в увеличении дозы перорального левотироксина [14].

Непереносимость лактозы – патологическое состояние, вызванное снижением уровня лактазы. Дефицит лактазы кодируется одним геном (LCT), расположенным на хромосоме 2q21. Лактаза – фермент, необходимый для расщепления лактозы. Было замечено, что активность лактазы снижается при переходе на взрослый тип питания. У жителей Северной Европы непереносимость лактозы обычно развивается после 20 лет [15]. Частота конституциональной лактазной недостаточности в популяции зависит и от этнической принадлежности [16]. Некоторые исследования показали, что в северных районах непереносимость лактозы встречается у 35% населения [17].

Лактазная недостаточность проявляется в виде осмотической диареи и повышенного газообразования в кишечнике. Выраженность симптомов зависит от уровня выработки фермента, особенностей биоценоза кишечника, а также от количества поступающей в организм лактозы.

Исключив из питания продукты, содержащие лактозу (что представляет непростую задачу), можно снизить выраженность симптомов или даже устранить данное нарушение [18].

Дефицит лактазы может быть первичным (наследственным) и вторичным (повреждение слизистой оболочки тонкой кишки инфекционными агентами, токсинами, лекарственными препаратами или в результате хирургических операций на органах ЖКТ) [19].

Возможные повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, приводящие к необратимой лактозной непереносимости, описаны при применении неомицина и канамицина, колхицина, аминокислотной кислоты и противоопухолевых средств.

Случаи возникновения клинических симптомов лактазной недостаточности у больных, получавших препараты, содержащие в качестве вспомогательного вещества лактозу, описаны при применении флутиаида, лития карбоната, транилципромина, кромолина-натрия и ацикловира [20].

Следовательно, в случае наличия у пациента с гипотиреозом подтвержденной непереносимости лактозы необходимо или назначить безлактозную диету, или использовать левотироксин, не содержащий лактозы.

Другим фактором, препятствующим адекватному всасыванию левотироксина, является *несоблюдение режима приема препарата*, например изменение интервала между приемом препарата и приемом пищи. У пациентов со стабильно высоким уровнем ТТГ, которым требуется более 2 мкг/кг левотироксина в день, сначала нужно исключить неправильное применение левотироксина и только потом обследовать их на наличие рассматриваемой патологии.

Заболевания ЖКТ. На снижение биодоступности может повлиять наличие у пациентов целиакии, воспалительных заболеваний ЖКТ и паразитарной инвазии, резекция кишечника, а также атрофический гастрит и хеликобактерная инфекция.

Показано, что у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на органах ЖКТ, доза левотироксина обычно выше, чем обеспечивающая достижение эутиреоза в обычных случаях [21]. Безглютеновая диета при целиакии, как правило, позволяет стабилизировать дозу левотироксина, аналогичный эффект достигается в результате устранения хеликобактерной инфекции или паразитарной инвазии. В случаях атрофического гастрита или развития воспалительных процессов в кишечнике лечение заболевания и восстановление нормального состояния ЖКТ позволяют повысить всасывание препарата.

Нормальному метаболизму левотироксина препятствуют некото-

Таблетированные формы левотироксина, произведенные с использованием лактозы, перестают удовлетворять требованиям Фармакопеи США уже через 3 месяца хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%

рые продукты питания, пищевые волокна и кофе.

Многие препараты, такие как холевая кислота, сульфат железа, сукральфат, кальция карбонат, содержащие алюминий антациды, фосфатсвязывающие препараты, ралоксифен, ингибиторы протонной помпы, также негативно воздействуют на всасывание левотироксина [22].

Снижение активности действующего вещества

Различные вспомогательные вещества по-разному влияют на стабильность левотироксина натрия. Активность левотироксина, в состав которого входит лактоза, при хранении снижается быстрее, чем активность левотироксина, изготовленного с использованием двухосновного фосфата кальция. Так, таблетированные формы препарата, у которого в качестве вспомогательного вещества используется лактоза, перестают удовлетворять требованиям Фармакопеи США (United States Pharmacopoeia – USP) уже через 3 месяца хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%. При тех же условиях хранения снижение активности левотироксина натрия в препарате, произведенном с использованием двухосновного фосфата кальция, составило лишь 15% [23].

Современные препараты левотироксина

С целью улучшения переносимости и профиля безопасности своих препаратов компания «Бер-



лин-Хеми/А. Менарини» решила исключить лактозу из вспомогательных веществ, используемых в производстве левотироксина. В качестве наполнителя стал использоваться двухосновной фос-

фат кальция. Примером такого препарата является L-Тироксин Берлин-Хеми. Его прием позволяет снизить дозу препарата и достигнуть целевых значений ТТГ у пациентов с гипотиреозом и со-

путствующей непереносимостью лактозы. Это делает лечение гипотиреоза более безопасным и эффективным и открывает широкие перспективы применения препарата L-Тироксин Берлин-Хеми. ❁

Литература

1. *Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА, 2009.
2. *Nygaard B.* Hypothyroidism (primary) // Clin. Evid (online). 2014. Vol. 2014.
3. *Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана.* М.: Медицина, 2000.
4. *Anjum A., Afzal M.F., Iqbal S.M. et al.* Congenital hypothyroidism in neonates // Indian J. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 18. № 2. P. 213–216.
5. *Van de Ven A., Netea-Maier R., de Vegt F. et al.* Associations between thyroid function and mortality: the influence of age // Eur. J. Endocrinol. 2014.
6. *Yousef A., Clark J., Doi S.A.* Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis // Clin. Med. Res. 2010. Vol. 8. № 3–4. P. 150–158.
7. *Carney L.A., Quinlan J.D., West J.M.* Thyroid disease in pregnancy // Am. Fam. Physician. 2014. Vol. 89. № 4. P. 273–278.
8. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Северо-пресс, 2002.
9. *Vaidyanathan P., Pathak M., Kaplowitz P.B.* In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10–12 µg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 25. № 9–10. P. 849–852.
10. *Okosieme O.E., Belludi G., Spittle K. et al.* Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population // QJM. 2011. Vol. 104. № 5. P. 395–401.
11. *Okosieme O.E.* Thyroid hormone replacement: current status and challenges // Expert Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12. № 15. P. 2315–2328.
12. *Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G.* Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine // Thyroid. 2006. Vol. 16. № 11. P. 1171–1173.
13. *Asik M., Gunes F., Binnetoglu E. et al.* Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance // Endocrine. 2014. Vol. 46. № 2. P. 279–284.
14. *Cellini M., Santaguida M.G., Gatto I. et al.* Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. May 5.
15. *Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K.* Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem // Postgrad. Med. J. 2005. Vol. 81. № 953. P. 167–173.
16. *Бельмер С.В.* Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Лечащий врач. 2005. № 1. С. 34–38.
17. *Khabarova Y., Tornaiainen S.T., Nurmi H.A. et al.* Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. № 15. P. 1849–1853.
18. *Tomar B.S.* Lactose Intolerance and Other Disaccharidase Deficiency // Indian J. Pediatr. 2014. Mar. 6.
19. *Paes I.C., Searl P., Rubert M.W., Faloon W.W.* Intestinal lactase deficiency and saccharide malabsorption during oral neomycin administration // Gastroenterology. 1967. Vol. 53. № 1. P. 49–58.
20. *Ушкалова Е.А., Илларионова Т.С., Коровякова Э.А.* Безопасность вспомогательных веществ в лекарственных препаратах // Фарматека. 2009. № 20. С. 58–63.
21. *Ruchala M., Szczepanek-Parulska E., Zybek A.* The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption // Endokrynol. Pol. 2012. Vol. 63. № 4. P. 318–323.
22. *Liwanpo L., Hershman J.M.* Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 23. № 6. P. 781–792.
23. *Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A.* The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.

Levothyroxine: do we know all about it?

L.Yu. Morgunov

Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry

Contact person: Leonid Yulyevich Morgunov, morgunov.ly@mail.ru

Levothyroxine is considered a 'gold standard' of replacement therapy for hypothyroidism. In some cases, inefficient control of the disease may be due to impaired absorption of levothyroxine – e.g. in patients with primary or secondary lactase deficiency. Use of lactose-free levothyroxine preparations is associated with lower levothyroxine dosages, reduced fluctuations of hormone blood levels and improved patients' quality of life.

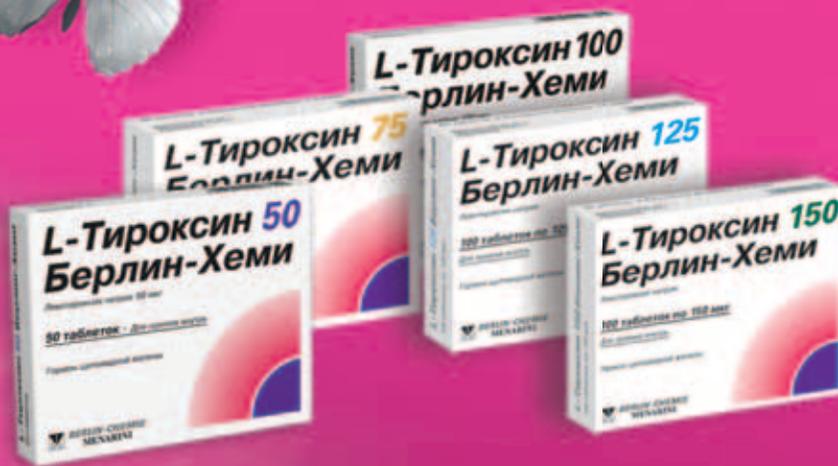
Key words: levothyroxine, hypothyroidism, lactose intolerance

L-Тироксин Берлин-Хеми

Левотироксин натрия



В разных дозах
без лактозы!*



МНН: левотироксин натрия
Лекарственная форма: таблетки

Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченный тиреотоксикоз; острый инфаркт миокарда, острый миокардит; нелеченная недостаточность надпочечников. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии, при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

Способ применения и дозы. Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. L-Тироксин Берлин-Хеми в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6-1,8 мкг/кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг/кг массы тела. При значительном ожирении расчёт следует делать на «идеальный вес». Побочное действие. При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

*Инструкции по медицинскому применению препаратов от 28.02.2008, 28.02.2011, 09.12.2011.
Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Реклама



Регистры и мониторинг заболеваний гипоталамо-гипофизарной области

Анализу современных данных регистров заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и их мониторинга было посвящено научное заседание, организованное при поддержке компании «Ипсен Фарма» в рамках II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» (27 мая 2014 г.). В ходе мероприятия были озвучены основные результаты Всероссийского регистра больных опухолями гипоталамо-гипофизарной области, регистра акромегалии Московской области, проанализированы клинико-лабораторные и анамнестические данные пациентов с болезнью Иценко – Кушинга. Эксперты дали оценку клиническим, гормональным, морфологическим и иммунофенотипическим особенностям нейроэндокринных опухолей гипофизарной и внегипофизарной локализации, продуцирующих адренокортикотропный гормон, а также представили проект российских рекомендаций по ведению пациентов с инциденталомами гипофиза.



Профессор
Л.Я. Рожинская

Темой доклада руководителя отделения нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) Минздрава России, д.м.н., профессора Людмилы Яковлевны РОЖИНСКОЙ стал анализ последних данных созданного на базе этого отделения Всероссийского регистра больных с опухолями гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО). Всего на начало мая 2014 г. в регистре значилось 5794 пациента. В структуре заболеваний ОГГО ведущее место занимают акромегалия (51%), пролактинома (25%) и неактивная опухоль гипофиза (9%) – в общей сложности 85%

Регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области: высокая инвалидизация пациентов с акромегалией

всех зарегистрированных случаев. Значительно меньший процент приходится на долю болезни Иценко – Кушинга (БИК) (8%), смешанную опухоль гипофиза (3%) и прочие опухоли (3%). Как правило, у россиян первые признаки ОГГО проявляются в трудоспособном возрасте: средний возраст пациентов на момент установления диагноза – 38,3 года. Первой среди ОГГО дебютирует пролактинома, которая поражает пациентов в возрасте 33,5 года, а последней – акромегалия – 45,2 года. Впервые в регистр была внесена информация о 90 случаях беременности у 322 женщин с ОГГО. Причем в 51% случаев беременность наступила у больных пролактиномой, в 21% – у пациенток с акромегалией, в 18% – с БИК. Благодаря созданию регистра у врачей появилась возможность оценивать жизненный статус пациентов на текущий момент. Между тем, по словам профессора Л.Я. Рожинской, это направление требует более тщательного сбора информации, в частности данных об установлении инвалидности, стадии заболевания и сопутствующих патологиях.

В настоящее время наибольшая доля случаев установленной инвалидности зарегистрирована среди пациентов с БИК (152 человека) и другими опухолями (55 человек). В количественном соотношении следует отметить пациентов с установленной инвалидностью при акромегалии (883 человек) и пролактиноме (156 человек). На стадии ремиссии находятся 7% больных, столько же на стадии неполной ремиссии без медицинского контроля, у 33% ремиссия отсутствует. Сведения о стадии заболеваний у 53% пациентов с ОГГО до сих пор не получены. Среди способов лечения лидирует медикаментозная терапия. Она назначается больным ОГГО в 51% случаев. Немедикаментозная терапия применяется у 39% пациентов, 18% больных получают сочетанную терапию, но 62% больных неактивными опухолями гипофиза и 58% пациентов с инфильтративными заболеваниями центральной нервной системы вовсе не получают лечения. Фармакотерапия в основном назначается пациентам с пролактиномой и акромегалией, а наиболь-



Сателлитный симпозиум компании «Ипсен Фарма»

ший пул нейрохирургического лечения принадлежит БИК.

Регистр позволяет проводить систематический мониторинг назначаемой фармакотерапии больным с ОГГО. При лечении пролактинемии чаще используются агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин), реже – аналоги соматостатина (октреотид). Схемы лекарственной терапии акромегалии более разнообразные, но и в них, по словам профессора Л.Я. Рожинской, преобладают агонисты дофаминовых рецепторов. «Слишком высок процент терапии бромокриптином, хотя мы знаем, что при акромегалии это не препарат первого выбора. Тем не менее все чаще используются аналоги соматостатина, в частности ланреотид, хотя процент применения Соматулина Аутожеля пока невысок. Думаю, в ближайшем будущем мы и этот препарат широко внедрим в клиническую практику», – отметила докладчик.

Профессор Л.Я. Рожинская констатировала, что эффективность и безопасность Соматулина Аутожеля доказаны в ряде исследований. В одном из них (LEAD – эффективность и переносимость ланреотида Аутожель® 120 мг с увеличенным интервалом дозирования у пациентов с биохимически контролируемой акромегалией, получавших терапию октреотидом ЛАР 10-20 мг)

принимали участие сотрудники ЭНЦ. Постер (P912) по результатам данного исследования был представлен на 16-м Европейском Эндокринологическом конгрессе, проходившем в Польше, в Варшаве, с 3–7 мая 2014 г. В исследовании участвовали пациенты с нормальным контролем акромегалии (ИФР-норма) на фоне применения 10–20 мг октреотида ЛАР по схеме один раз в 4 недели в течение как минимум 6 месяцев. Все участники были переведены на ланреотид Аутожель® 120 мг с увеличенным интервалом дозирования. На первой фазе пациенты получали инъекции ланреотида Аутожель® каждые шесть недель в течение 24 недель (всего 5 инъекций). После первой фазы пациенты в зависимости от показателя ИФР-1 были разделены на группы: 12% пациентов получали терапию Соматулином Аутожель® один раз в 4 недели, 64% пациентов – один раз в 6 недель, 24% пациентов – один раз в 8 недель. Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с акромегалией сохраняется нормальный уровень ИФР-1 после прекращения на ланреотид Аутожель® с увеличенным интервалом дозирования без неблагоприятных моментов со стороны безопасности и переносимости получаемой терапии. Далее профессор Л.Я. Рожинская ознакомила участников заседания с новейшей информацией,

впервые представленной на Европейском конгрессе по эндокринологии – 2014. В частности, она озвучила результаты длительного наблюдения за так называемыми вылеченными больными акромегалией. У большинства пациентов, несмотря на достижение биохимической ремиссии, сохраняются жалобы на здоровье и сниженное качество жизни. В большей степени это обусловлено артропатией, переломами позвонков, психологическими факторами. На основании полученных данных были сделаны выводы, что пациенты с акромегалией даже во время ремиссии нуждаются в лечении и длительном наблюдении различными специалистами, включая эндокринологов, ортопедов, физиотерапевтов и психологов.

Завершая выступление, профессор Л.Я. Рожинская кратко сформулировала приоритетные направления работы регистра на текущий год:

- ✓ совершенствование ведения регистра;
- ✓ его расширение с включением новых регионов;
- ✓ внесение торговых названий препаратов и данных о пациентах с известными исходами, данных о случаях беременности на фоне заболевания и лечения и сведений о родственниках (это позволит выявлять семейные формы заболеваний для будущего генетического тестирования).

Проблемы и решения технического сопровождения базы данных пациентов

В начале выступления ведущий сотрудник ЭНЦ Минздрава России Михаил Валерьевич ЧЕРНИКОВ кратко описал три основных этапа развития регистра пациентов с ОГГО. Первый этап – с момента создания регистра в 2003 г. до 2007 г. По словам докладчика, к концу 2007 г. в регистре содержалась достаточно путаная информация о 2368 больных с ОГГО. Во время второго этапа

(2008–2012 гг.) было предпринято несколько попыток модифицировать регистр, но они не увенчались успехом из-за административно-технических сложностей. Тем не менее база данных расширилась, и на тот момент в регистре содержались сведения о 4750 пациентах. Третий период, стартовавший в 2013 г., оказался самым результативным. За это время удалось не только собрать информацию



М.В. Черников

Эндокринология



II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии»

о 5846 больных с ОГГО, но и модифицировать карту регистра, перейти к online-версии, организовать горячую телефонную линию для врачей и обеспечить контур защиты данных.

По мнению М.В. Черникова, непосредственно отвечающего за техническую поддержку регистра, на современном этапе основной и непременной задачей остается работа над качеством и полнотой данных. К сожалению, активность врачей в сборе, предоставлении и регулярном обновлении информации в регионах различна. В 2013–2014 г. из 36 российских регионов поступила информация о 77% пациентов с ОГГО. Обновленные сведения о 23% больных из остальных регионов пока отсутствуют.

В настоящее время удалось решить проблемы, связанные с двойным

наблюдением пациентов, ведением справочника лекарственных средств и справочников лечебно-профилактических учреждений и врачей. Незамедлительного решения требуют задачи, связанные с актуализацией данных о жизненном статусе пациентов, применяемой терапии, визитах.

Докладчик более детально остановился на каждой из задач, продемонстрировав участникам заседания, насколько упростилась процедура внесения изменений. «Исходя из фактических данных базы, пациенты с акромегалией живут дольше, чем здоровые люди. Поэтому, чтобы облегчить работу врача, мы упростили процедуру внесения изменений в регистр. Если раньше для изменения статуса требовалось внести визит, то сегодня достаточно нажать кноп-

ку „Изменить статус пациента“ в карте пациента», – пояснил М.Ю. Черников. Он также констатировал, что информация о последнем визите 75% пациентов с ОГГО, внесенных в регистр, имеет как минимум трехлетнюю давность. Необходимо, чтобы региональные специалисты представили актуальные сведения. Кроме того, теперь вносить данные достаточно просто. В списке пациентов есть графа «Последний визит», в которой по каждому пациенту отображается дата последнего внесенного визита. Он и считается ориентиром для своевременного наблюдения. В заключение М.Ю. Черников отметил, что проект «Регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области» открыт для сотрудничества, и пригласил к участию и работе всех заинтересованных лиц.



Ю.Г. Покрамович

Регистр больных акромегалией в Московской области был создан в 2005 г. на базе отделения терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). По данным, представленным сотрудником отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Юлией Геннадьевной ПОКРАМОВИЧ, в настоящее время на диспансерном учете в Московской области (МО) состоит 180 больных акромегалией. «Учитывая, что предполагаемая распро-

Регистр акромегалии Московской области

страненность заболевания в МО из расчета 50–70 случаев на 1 млн населения может быть в пределах 340–470 больных, количество выявленных на сегодняшний день больных акромегалией составляет лишь половину от предполагаемой цифры», – уточнила она.

Докладчик ознакомила участников заседания с последними данными регистра акромегалии МО и сравнила их с показателями регистра 2007 г. Согласно данным регистра 2014 г., из 180 больных акромегалией большинство составляют женщины (женщин – 148, мужчин – 32). Средняя медиана возраста – 55 лет (20–82 года), возраст на момент установления диагноза – 49 лет. Аналогичная тенденция прослеживалась и в регистре 2007 г.: из 70 больных 56 были женщины, средняя медиана возраста составляла 53 года, а возраст на момент установления диагноза – 45 лет. Одинаковым и постоянным для обоих регистров является и период от момента возникновения первых признаков заболевания до диагностирования акромегалии – 6 лет.

При оценке жалоб пациентов было установлено, что основными были и остаются жалобы на потливость, головную, мышечную слабость, отечность, которые отмечаются более чем у 80% больных. Отличительная особенность регистра 2014 г. – существенный рост больных, предъявляющих жалобы на апноэ (82%) и нарушение менструального цикла (89%). Как показали результаты обследования 47 пациенток с акромегалией, по частоте встречаемости первых симптомов лидирует изменение внешности (47%). За ним следует нарушение менструального цикла (36%). Кроме того, высок процент жалоб, связанных с нарушением менструального цикла (63,8%). Анализ нарушений менструального цикла выявил наличие у больных акромегалией аменореи (56,7%), опсоменореи (53%), меноррагии (23%). Гиперпролактинемия выявлена у 24 больных акромегалией как с нарушением менструального цикла (17), так и без нарушения. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза двух



Сателлитный симпозиум компании «Ипсен Фарма»

регистров (2007 и 2014 г.) продемонстрировали отсутствие достоверной разницы между ростом частоты микроаденомы (18,6 против 23,2%) и макроаденомы (64,4 против 77,8%). Анализ направления роста соматотропиномы показал превалирование экстраселлярного роста опухоли – 90% случаев.

«Чтобы отслеживать развитие осложнений у больных акромегалией, мы проанализировали у них наличие сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта», – пояснила Ю.Г. Покрамович. Выяснилось, что артериальной гипертонией страдают 64% больных акромегалией. Согласно данным эхо-кардиографического исследования, 61% из них имеют диастолическую дисфункцию, 55% – гипертрофию миокарда.

В структуре заболеваний щитовидной железы преобладают узловой

зоб (46,7%), в меньшей степени – диффузный (14,3%). В отличие от регистра 2007 г. в последнем регистре у пациентов с акромегалией впервые отмечены случаи рака щитовидной железы (9,5%).

Что касается заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с акромегалией, если в 2007 г. лишь 4% больных имели полипы желудка, то в 2014 г. уже 30%. За последние 7 лет (с 2007 по 2014 г.) среди больных акромегалией увеличилось число пациентов с полипами кишечника – с 26 до 53%.

Современное лечение больных акромегалией включает хирургическое вмешательство, медикаментозную, лучевую и комбинированную терапию. Согласно анализу результатов двух регистров по применению комбинированной терапии у больных акромегалией существенно возрос процент пациентов,

получающих оперативное лечение в комбинации с аналогами соматостатина, – с 30,3 (2007 г.) до 46,2% (2014 г.). Не зафиксировано ни одного случая применения оперативного лечения агонистами дофамина. Завершая выступление, Ю.Г. Покрамович отметила, что за годы функционирования московского областного регистра в него включено 180 больных, которым оказана современная медицинская помощь, оптимизированы диагностика и лечение акромегалии, а также организовано систематическое наблюдение за пациентами. В ходе симпозиума было уделено внимание анализу базы данных МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского пациентов, страдающих болезнью Иценко – Кушинга, а также представлен проект российских рекомендаций по ведению пациентов с неактивными аденомами гипофиза – инциденталомами.

Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение

Ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ЭНЦ, д.м.н. Лариса Константиновна ДЗЕРАНОВА представила участникам заседания проект российских рекомендаций по ведению пациентов с неактивными аденомами гипофиза – инциденталомами. По ее словам, актуальность проблемы заключается в том, что инциденталомы являются распространенными образованиями гипоталамо-гипофизарной области, для которых характерны отсутствие специфической клинической симптоматики, чувствительных и специфичных маркеров заболевания, манифестация заболевания на поздних стадиях, сложность динамического контроля и выбора лечебной тактики, а также отсутствие прогностических критериев. Как правило, эти объемные образования, не сопровождающиеся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции, случайно выявляются

при проведении МРТ или компьютерной томографии. По данным аутопсии, среди лиц без указания на данную патологию встречаемость аденом может достигать от 1,5 до 31%. При выполнении хирургического вмешательства по поводу образования в области турецкого седла в 91% случаев причиной становится аденома гипофиза, а в 9% – образование негипофизарного происхождения.

При разработке отечественных рекомендаций экспертной группой было проанализировано большое количество данных литературы, а за основу взяты Международные рекомендации по инциденталомам гипофиза 2011 г. Экспертный совет считает, что, несмотря на отсутствие клинической симптоматики, все пациенты с гипофизарной инциденталомой должны проходить лабораторное обследование (определение уровня пролактина, ИФР-1, проведение ночного теста с 1 мг дексаметазона либо определение уровня кортизола в суточ-



Д.м.н.
Л.К. Дзеранова

ной моче или слюне по отлаженной методике) для диагностики синдрома гормональной гиперсекреции. Проведение лабораторного обследования для диагностики гипопитуитаризма рекомендуется пациентам с микроинциденталомами гипофиза, размер которых превышает 6 мм в диаметре, и макроинциденталомами, несмотря на отсутствие клинической симптоматики. Пациентам с впервые выявленной инциденталомой гипофиза в случае, если она диа-



гностирована только на основании компьютерной томографии, рекомендуется проведение МРТ для более точной оценки размера и характера роста инциденталомы.

В отношении динамического наблюдения пациентов с инциденталомой гипофиза был разработан ряд рекомендаций. Длительное динамическое наблюдение осуществляется за больными в отсутствие показаний оперативного вмешательства. При макроинциденталоме повторное проведение МРТ назначается через 6 месяцев, а при микроинциденталоме – через 12 месяцев. В отсутствие признаков роста опухоли повторное МРТ при макроинциденталоме целесообразно проводить один раз в год, а при микроинциденталоме – один раз в 2–3 года на протяжении последующих 3 лет. Через 6 месяцев после первичного обследования пациентов с макроинциденталомами рекомендуется исключить у них гипопитуитаризм, обусловленный ростом инциденталомы. При отсутствии отрицательной динамики, по данным МРТ и клинического обследования, в течение длительного периода повторная диагностика гипопитуитаризма не обязательна. Исследование полей зрения нужно проводить при инциденталомах, граничащих со зрительными нервами, хиазмой или компримирующих их. В случае роста инциденталомы, по данным МРТ, или появлении клинической симптоматики необходимо направлять пациентов на обследование в специализированный стационар. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению при инциденталомах являются:

- ✓ нарушение полей зрения, обусловленное компрессией хиазмы и зрительных нервов;
- ✓ близкое расположение образования к хиазме и зрительным нервам, по данным МРТ;
- ✓ неврологические нарушения вследствие патологической компрессии;
- ✓ апоплексия гипофиза с расстройствами зрения;

✓ нарушение ликворооттока, гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, обусловленные внедрением опухоли в третий желудочек;

✓ ликворея, обусловленная одновременным разрушением опухолью диафрагмы и дна турецкого седла.

Относительными показаниями к хирургическому вмешательству считаются:

- ✓ клинически значимый рост инциденталомы;
- ✓ гипопитуитаризм;
- ✓ наличие инциденталом с супраселлярным ростом при планировании беременности;
- ✓ интенсивные головные боли, трудно купируемые приемом анальгетиков.

Применение нейронавигации существенно облегчает ход операции, сокращает ее продолжительность, позволяет снизить риск послеоперационных осложнений, а главное – повышает радикальность лечения.

Критерием эффективности медикаментозной терапии считается уменьшение размеров опухоли более чем на 25–30%. Данные литературы о консервативном лечении инциденталом пока немногочисленны. Тем не менее некоторые работы свидетельствуют об эффективности агонистов дофаминовых рецепторов, аналогов соматостатина и комбинированной терапии. Лучевую терапию можно применять у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу инциденталом, с целью предупреждения роста остаточной ткани.

Л.К. Дзеранова привела алгоритм диагностики и лечения инциденталом. При обнаружении образований и отсутствии гормональной активности врач должен определить микроинциденталому или макроинциденталому. При микроинциденталоме проводится динамический контроль, а при отсутствии отрицательной динамики согласно МРТ – дальнейшее наблюдение. Увеличение разме-

ров образования и зрительные нарушения служат основанием для проведения оперативного лечения. При макроинциденталоме наличие зрительных или неврологических нарушений считается показанием к оперативному лечению. Отсутствие зрительных и неврологических нарушений у пациентов с макроинциденталомой требует только динамического контроля, но при увеличении размеров образования, зрительных нарушениях, а также проявлении гипопитуитаризма необходимо оперативное вмешательство.

Заключение

Данные, представленные докладчиками, продемонстрировали широкие возможности регистров заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и их мониторинга в оптимизации диагностики и лечения больных ОГГО, а также в осуществлении систематического наблюдения за ними. Основными слагаемыми успешного лечения пациентов с ОГГО в современной практике считаются применение высокоэффективных хирургических и медикаментозных методов и оптимальных схем комбинированной терапии. В связи с этим, по мнению экспертов, необходимо активно внедрять в клиническую практику Соматулин® Аутожель® – аналог соматостатина для лечения акромегалии и симптомов карциноидных опухолей. Соматулин® Аутожель® не только отличается доказанной эффективностью и оптимальным профилем безопасности, но и имеет достаточно длительный интервал между инъекциями, а также технически простое подкожное введение с возможностью введения препарата в домашних условиях без медицинского персонала, что позволяет уменьшить кратность инъекций и выработать наиболее оптимальный и удобный, с точки зрения пациентов, терапевтический подход. ☼

Подготовила С. Евстафьева

эндокринология

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!

7-й международный научный конгресс «ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ – НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»



29–31 октября 2014 г.

Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Организаторы конференции

Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона
Российское общество акушеров-гинекологов
Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН

Информационная поддержка

«Журнал акушерства и женских болезней»,
ГК «Медфорум»
Официальный сайт конгресса www.cgott.ru

MEDICAL

Основные направления программы конгресса:

- ✓ новые аспекты этиологии и патогенеза эндометриоза;
- ✓ вспомогательные репродуктивные технологии у пациенток с эндометриозом и миомой матки;
- ✓ эндометриоидные кисты и репродукция;
- ✓ боль и эндометриоз (механизмы развития, пути преодоления);
- ✓ вспомогательные репродуктивные технологии в гинекологической практике;
- ✓ современные подходы к диагностике и лечению эндометриоза, лапароскопия в лечении эндометриоза, хирургия тяжелого эндометриоза;
- ✓ лапароскопия и гистероскопия в лечении бесплодия, фертилоскопия, офисная гистероскопия, гистероскопический шейвер, противоспаечные технологии;
- ✓ лапароскопическая гистерэктомия, расширенная лапароскопическая гистерэктомия, парааортальная лимфаденэктомия, нерв-сохраняющие операции в онкогинекологии;
- ✓ лапароскопические и вагинальные методы лечения пролапса тазовых органов и недержания мочи, современные синтетические материалы;
- ✓ органосберегающие технологии в гинекологии: миомэктомия, гистерорезектоскопия, ЭМА, ФУЗМРТ, LNG-ВМС, селективные ингибиторы прогестероновых рецепторов при доброкачественных новообразованиях матки;
- ✓ однопортовый лапароскопический доступ в гинекологии (SILS), технология NOUDS;
- ✓ робото-хирургические операции в гинекологии;
- ✓ современные технологии в анестезиологическом обеспечении акушерских и гинекологических больных;
- ✓ современные методы фармакотерапии в гинекологии (контрацепция, гормонотерапия, хирургическая менопауза, ЗГТ, лечение эндометриоза и миомы матки, остеопороза, ургентного недержания мочи, ИППП, химиотерапия, антибиотикотерапия и др.).

В научных сессиях конгресса примут участие ведущие специалисты по лапароскопической хирургии и лечению гинекологических заболеваний из России, Франции, Германии, Италии, США, Австрии, Голландии и других стран. Наряду с клиническими лекциями и демонстрациями будут проведены прямые трансляции операций, а также прямые телемосты с ведущими клиниками России, Франции и Италии.

В рамках конгресса традиционно планируется проведение ведущими гинекологами страны пре-конгресс-курсов с обучением в операционной (28 октября). По окончании участникам конгресса выдается диплом-сертификат.

В ходе мероприятия состоится выставка с участием фирм, поставляющих оборудование, инструменты и аппараты для лапароскопии, гистероскопии и оперативной гинекологии, а также фармацевтических компаний.

Конгресс проводится при технической и информационной поддержке генеральных спонсоров:

KARL STORZ (Германия), IPSEN (Франция), Gedeon Richter (Венгрия), ETHICON, Johnson & Johnson LLC (США)

Заявки на участие в конгрессе направлять по факсу +7 (812) 328-23-61, **e-mail: bez-vitaly@yandex.ru**

Регистрация для участия в конгрессе и пре-конгресс-курсах открыта на сайте конгресса **www.cgott.ru**

Место проведения конгресса: Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Диабет под контролем, жизнь продолжается



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС/ГАЛВУС®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа, в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в комбинации с метформинном в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформинном, производными сульфонилмочевины, тиазолидиноном или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии элими препаратами; в составе тройной комбинированной терапии в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформинном, у пациентов ранее получавших инсулин и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии; в составе тройной комбинированной терапии в комбинации с инсулином и метформинном, у пациентов ранее получавших инсулин и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или любым другим компонентам препарата; недостаточная переносимость галвуса; недостаточность функции почек (креатинин клиренс < 30 мл/мин). Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью функционального класса II по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (New York Heart Association - NYHA). **Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.** **Способ применения и дозы.** Препарат Галвус принимают внутрь независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформинном, тиазолидиноном или инсулином (в комбинации с метформинном или без метформина), составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, препарат Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Рекомендуемая доза препарата Галвус в составе тройной комбинированной терапии (вилдаглиптин + производные сульфонилмочевины + метформин) составляет 100 мг в сутки. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза препарата Галвус составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидинона или инсулина. Пациенты с нарушениями функции почек и печени не требуют коррекции режима дозирования препарата. У пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (включая терминальную стадию ХПН на гемодиализе) препарат следует применять в дозе 50 мг 1 раз в сутки. Пациенты в возрасте ≥ 65 лет. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата Галвус. Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет. Поскольку опыта применения препарата Галвус у детей и подростков младше 18 лет нет, не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов. **С осторожностью.** Препарат Галвус не рекомендуется применять у пациентов: с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность «печеночных» ферментов (АлАт или АсАт > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5х ВГН); у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического ketoacidоза. Перед назначением препарата Галвус, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения препарата Галвус терапию следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом Галвус возобновлять нельзя. Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III класса по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять препарат Галвус у данной категории пациентов. При необходимости инсулинотерапии препарат Галвус применяют только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточных данных по применению препарата Галвус у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Побочное действие.** При применении препарата Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко отмечались ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). **Монотерапия.** Часто: головкружение. Нечасто: головная боль, запоры, периферические отеки. В комбинации с метформинном. Часто: тремор, головкружение, головная боль. В комбинации с сульфонилмочевинами. Часто: тремор, головная боль, головокружение, запоры. В комбинации с тиазолидиноном. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. В комбинации с инсулином. Часто: головная боль, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, сонливость, гипогликемия. Нечасто: диарея, метеоризм. В комбинации с метформинном и препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, утомляемость, гипогликемия, пиритризм. По данным постмаркетинговых исследований: рвота, галит (обратн при прекращении терапии), частота не известна: крапивница, панкреатит, локализованное шелушение кожи или образование волдырей. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Препарат Галвус обладает низким потенциалом нежелательного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия препарата Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глицбенкламидом, ниоглитазоном, метформинном), амлодипином, дигоксином, симvastатином, валсартаном, варфарином не установлено. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере, 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕДЦАРИЯ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС МЕТ/ГАЛВУС МЕТ®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин+метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформинном; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформинном в виде монопрепаратов, в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформинном без достижения адекватного контроля гликемии; в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии; в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и инсулинотерапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата; Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови > 1,5 мг/дл (≈ 135 мкмоль/л) для мужчин и > 1,4 мг/дл (≈ 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гиповолемии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ketoacidоз (включая диабетический ketoacidоз в состоянии комы или без таковой). Диабетический ketoacidоз должен корректироваться инсулинотерапией. **Лактация** (в том числе, и в анамнезе). Препарат не назначается за 48 часов перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 48 часов после их проведения. **Беременность и период лактации.** Сахарный диабет 2 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался ketoacidоз, в сочетании с приемом препарата Галвус Мет следует начинать с минимально возможной дозы. **Способ применения и дозы.** Режим дозирования препарата Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Галвус Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. **Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптин.** Лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг+500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. **Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформинном.** В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг 2 раза в сутки. **Начальная доза препарата Галвус Мет у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных препаратов.** В зависимости от дозы уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Галвус Мет следует начинать с одной или двух таблеток по дозировке на дозировку вилдаглиптина и метформина. **Начальная доза препарата Галвус Мет при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений.** В качестве стартовой терапии Галвус Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. **Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином.** Доза препарата Галвус Мет рассчитывается из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку почечной функции, следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, способных оказывать влияние на функцию почек или фармакокинетику метформина. При проведении рентгенологических исследований с введением контрастных средств (пипидиловых контрастов). Галвус Мет следует временно отменить. При возникновении отеков, сопровождающихся гипоксией, препарат следует немедленно отменить. На время хирургических вмешательств Галвус Мет следует отменить. Пациенты следует предупредить о необходимости избегать приема алкоголя на фоне применения препарата Галвус Мет. Препарат Галвус Мет не рекомендуется применять у пациентов со следующими нарушениями функции печени, включая повышенную активность «печеночных» ферментов (АлАт или АсАт > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5х ВГН); у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического ketoacidоза. Перед назначением препарата Галвус, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения препарата Галвус терапию следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя. **Применение препарата Галвус Мет связано с риском снижения сывороточной концентрации витамина B12, а также развития гипогликемии.** Следует временно прекратить терапию препаратом Галвус Мет при невозможности контроля уровня гликемии. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Поскольку достаточных данных по применению препарата Галвус Мет у беременных женщин нет, применение препарата при беременности противопоказано. Поскольку некачественно выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, применение препарата Галвус Мет в период грудного вскармливания противопоказано. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин, Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глицбенкламидом, ниоглитазоном, метформинном) или общими препаратами (диуретическими, гипогликемическими, Нестало: диарея, метеоризм. При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, утомляемость, гипогликемия, пиритризм. По данным постмаркетинговых исследований: рвота, галит (обратн при прекращении терапии), частота не известна: крапивница, панкреатит, локализованное шелушение кожи, волдыри. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг по 6 или 10 шт. в блистере, 1, 3, 5, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕДЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕДЦАРИЯ; НОВАРТИС ФАРМА ПРОДАКТС АБ, ГЕРМАНИЯ.

№1

ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ

Лантус® SoloStar®
100 ЕД/мл
инсулин гларгин
раствор для подкожного
применения

Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹

Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**²⁻⁸

Инсулин **№1** в мире⁹

ЛАНТУС® SoloStar®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® – единственный беспиковый базальный аналог инсулина с доказанным опытом применения более 10 лет²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® – наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁸. Более 10 лет эффективного и безопасного применения, Лантус® – инсулин №1, потому что доверяю²⁻⁸.

Реклама

1. Данные ATU 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet Med., 2006; 23: 736-742. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care, 2006; 29: 554-559. 4. Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. 8. DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61(Suppl. 1): A552-553. 9. Данные IMS MAT Q1 2013. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® SoloStar®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.13.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. **Торговое название препарата:** Лантус® SoloStar®. **Международное непатентованное название:** инсулин гларгин. **Лекарственная форма и состав:** прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж ампулирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®, 5 x 3 мл. **Показания к применению:** сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. **Способ применения и дозировка:** Лантус® SoloStar® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® SoloStar® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® SoloStar® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® SoloStar® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. **Противопоказание:** повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). **Особые указания:** Лантус® SoloStar® не является препаратом выбора для лечения диабетического ketoacidоза. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшиться. **Беременность и кормление грудью:** к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. **Побочное действие:** гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкогона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. **Код АТХ:** A10AE04. **Срок годности:** 3 года. **Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI DIABETES

