

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

**№ 5**  
декабрь 2008

Исследование ADVANCE

Помповая инсулинотерапия

Терапия диабетической полиневропатии

тема номера:

**ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ**



## Бонвива: всего 1 внутривенная инъекция в квартал



- обеспечивает доказанную эффективность терапии <sup>1, 2, 3</sup>
- предоставляет преимущества лечения бисфосфонатами большему количеству пациенток с постменопаузальным остеопорозом <sup>2</sup>
- хорошо переносится <sup>1, 2, 4</sup>
- вводится в форме короткой (всего 15–30 секунд) в/в инъекции <sup>5</sup>

Литература – 1. Chesnut CH et al. J Bone Min Res 2004;19(8):1241–1249; 2. Delmas et al. Arthritis & Rheumatism, 2006; 54 (6): 1838–46 3. Eisman JA et al. J Rheumatol 2008; 4. Sambrook P et al. Similar safety profile of intravenous ibandronate injection and daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. Arthritis Rheum 2005;52(Suppl.):S296 (Abstract 733); 5. Bonviva IV Injection SmPC.

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) БОНВИВА® (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-00108. Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показание. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. Особые указания – до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипocalциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипocalциемию. Тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 200 мкмоль/л или клиренс креатинина < 30 мл/мин). Беременность и период кормления грудью. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций. Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата БОНВИВА®.

## Программа ОСТЕОПОРОЗУ–НЕТ!

Для получения дополнительной информации о препарате, обращайтесь в компании:

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

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

## Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporosu.net

Ежеквартально  
**БОНВИВА**®  
ибандроновая кислота  
в/в ИНЪЕКЦИЯ В ШПРИЦ-ТЮБИКЕ



# XVI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2009 года • Москва

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Министерство образования и науки Российской Федерации

Российская академия наук

Российская академия медицинских наук

Российская медицинская академия последипломного образования

Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека. Совершенствование формулярной системы ■ Новые болезни. Диагностика и высокотехнологичная помощь ■ Сахарный диабет и его осложнения – проблема XXI века ■ Современные подходы к лечению тревожных расстройств у пациентов в общемедицинской практике ■ Новейшие технологии в охране здоровья матери и ребенка ■ Безопасность и эффективность применения лекарственных средств в педиатрии ■ Особенности терапии больных пожилого возраста ■ Восстановительное лечение в клинической практике ■ Новые научные направления исследований российских ученых в области медицины, фармации и медицинских биотехнологий ■ Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология ■ Информационные технологии в непрерывном образовании врача XXI века

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, активные лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- |  |  |   |
|--|--|---|
| ■ Кардиология<br>(сердечно-сосудистая недостаточность) | ■ Гастроэнтерология  | ■ Педиатрия<br>(нервные болезни)            |
| ■ Ревматология   | ■ Гематология<br>(диагностика и лечение анемий)            | ■ Педиатрия<br>(гастроэнтерология)          |
| ■ Эндокринология                                       | ■ Гематология<br>(клиническая гемостазиология)             | ■ Педиатрия<br>(аллергология и иммунология) |
| ■ Фтизиатрия   | ■ Клиническая фармакология.<br>Организация здравоохранения |   |

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- |                      |             |
|----------------------|-------------|
| ■ Кардиология        | ■ Педиатрия |
| ■ Внутренние болезни | ■ Фармация  |
| ■ Гастроэнтерология  |             |

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит *Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий*

К Конгрессу готовится X выпуск «Федерального руководства по использованию лекарственных средств», которое получают все участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 08	26. 12. 08
Тезисы	01. 09. 08	26. 12. 08
Конкурсные работы	01. 09. 08	19. 01. 09
Регистрационные карты	01. 09. 08	06. 03. 09
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 08	04. 03. 09

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04; (499) 261-22-09

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

E-mail: [mk-publish@intellin.ru](mailto:mk-publish@intellin.ru) (тезисы)

[mk-trud@intellin.ru](mailto:mk-trud@intellin.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[mk-stend@intellin.ru](mailto:mk-stend@intellin.ru) (заявки на участие в выставке)

Сайт: <http://www.medlife.ru> (информация по Конгрессу)

Адрес для переписки: 111395, Москва, а/я № 215 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



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



### Здравоохранение сегодня

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

### Фармакоэкономика

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

### Доказательная медицина

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

### Непрерывное образование

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

### Форум

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

### Компании и их продукция

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

### Основные рубрики журнала ЭФ

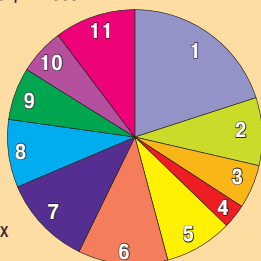
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

### СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

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

### Структура распространения журнала

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



### Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

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



# ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

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

№5 декабрь 2008

## Редакционный совет

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

## Редакция журнала

шеф-редактор **Е. Стойнова**  
(e-mail: stoinova@mail.ru)  
выпускающий редактор **В. Павлова**  
(e-mail: redaktor@webmed.ru)  
ответственный секретарь **Л. Богословская**  
арт-директор **Д. Иллин**  
дизайнер **Г. Шингарев**  
корректор **Ю. Морозова**  
набор **Е. Виноградова**  
подписка и распространение **Т. Кудрешова**  
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

## Контактная информация

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

Тираж 17 500 экз.  
Перепечатка материалов разрешается  
только с письменного разрешения редакции  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### здравоохранение сегодня

«Мы готовы к внедрению в практику нанотехнологий».  
Интервью с главным внештатным эндокринологом Вологодской области  
Михилом Николаевичем Кошининым **6**

### тема номера: эндокринная офтальмопатия

**С.В. Саакян, О.Г. Пантелева**  
Офтальмологическое средство Систейн® в лечении эндокринной офтальмопатии **10**

### доказательная диабетология

**А.М. Мкртумян**  
Исследование ADVANCE: новые возможности предупреждения осложнений СД 2 типа **16**

### осложнения сахарного диабета

**И.А. Строков, К.И. Строков, А.С. Аметов, Л.Т. Ахметжанова**  
Таблетированная форма α-липоевой кислоты в лечении диабетической полиневропатии **20**

### стандарты лечения

**А.М. Мкртумян, С.В. Подачина**  
Коррекция анемии при диабетической нефропатии **28**

### клинические исследования

**Е.Е. Петряйкина, О.В. Духарева, И.Г. Рыбкина, Е.А. Пронина,  
Т.Д. Михайлова, И.В. Гаряева, Э.Т. Манджиева,  
И.Э. Волков, Н.М. Гренкова**  
Помповая инсулинотерапия у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 **36**

### лекции для врачей

**Г.Р. Галстян, М.В. Шестакова**  
Ингибиторы ДПП-4: перспектива лечения больных сахарным диабетом типа 2 **42**

## Общее и абдоминальное ожирение являются предикторами риска смерти

**В** крупном европейском исследовании показано, что оценка общего и абдоминального ожирения, в дополнение к индексу массы тела, позволяет уточнить риск смерти. Tobias Pischon (German Institute of Human Nutrition, Nuthetal, Германия) с соавторами оценили ассоциацию между ИМТ, окружностью талии, индексом талия/бедро и риском смерти в когорте, включавшей 359387 лиц, со средним возрастом 51,5 года, из 9 стран, принявших участие в исследовании EPIC. Период наблюдения исследования составил 9,7 лет, в течение которого умерло 14723 человека.

У лиц с низким и высоким ИМТ был наибольший риск смерти, а наименьший

риск смерти наблюдали при ИМТ 25,3 кг/м<sup>2</sup> у мужчин и 24,3 кг/м<sup>2</sup> у женщин. Как окружность талии, так и индекс талия/бедро являлись сильными и независимыми предикторами риска смерти.

Лица с наибольшей квинтилью окружности талии (102,7 см и более) характеризовались относительным риском 2,05 и 1,78 для мужчин и женщин, соответственно, по сравнению с лицами с наименьшей квинтилью.

При увеличении окружности талии на 5 см риск смерти увеличивался на 1,17 у мужчин и 1,13 у женщин. Увеличения индекса талия/бедро сопровождалось увеличением риска смерти на 1,34 у мужчин и 1,24 у женщин.

Источник: *Cardiosite.ru*

## Проблема лишнего веса в нашей лени, а не в генах

**О**коло 90% случаев проявления «генов полноты» зависят от образа жизни и самого человека, считают британские исследователи.

Ученые провели многолетний эксперимент, в котором изучали гены, влияющие на аппетит, а именно те гены, из-за мутаций (изменений) которых у человека переставало наступать состояние насыщения, и он продолжал есть. Так, существует ген, вырабатывающий гормон лептин. Этот гормон передает мозгу сигнал о наступлении насыщения. Тот, в свою очередь, дает «отбой» аппетиту. Когда с геном, производящим лептин, что-то не в порядке, сигнал в мозг не поступает, и человек не может вовремя остановиться.

Ожирение устанавливается по анализу крови, в котором проверяют уровень лептина. Искусственный «лептин» генетики уже создали, больные ожирением вводят его так же, как диабетики инсулин. Положительные результаты лечения уже есть. На третий день аппетит снижается и начинает уменьшаться вес. Подобные формы ожирения ученые называют моногенными. Моногенные формы ожирения проявляются сразу, с первых месяцев жизни ребенка. У таких детей уже в один год дикий, неконтролируемый аппетит и избыточный вес. Если же лишние килограммы появляются только в возрасте 5-5,5 лет и старше, то дело не в генах.

Источник: *medinform.net*

## Аспирин может угрожать здоровью диабетиков

**М**ногие диабетики принимают аспирин для разжижения крови и предотвращения инфаркта, однако последние исследования показали, что он может приносить больным больше вреда. Ученые показали, что аспирин на самом деле не снижает риск инфаркта у диабетиков, если они страдали от заболеваний сердца. Однако применение аспирина повышает риск внутреннего кровотечения в брюшной полости. Исследование ученых было основано на анализе данных применения аспирина, антиоксиданта или плацебо у 1276 диабетиков в течение 8 лет.

Источник: *gazeta.ru*

## Фруктоза нарушает обмен гормона, регулирующего аппетит

**С**огласно новым экспериментальным данным, чрезмерное потребление фруктозы провоцирует резистентность к лептину – гормону, регулирующему аппетит. В сочетании с высококалорийной жирной пищей это может привести к ожирению.

Уже было известно, что резистентность к лептину в сочетании с высококалорийной жирной пищей приводит к быстрому увеличению веса. Однако в новом исследовании впервые удалось доказать, что резистентность к лептину может возникать без всяких признаков, а причиной может быть избыточное употребление фруктозы.

Ученые давно подозревали, что фруктоза может играть свою роль в процессе возникновения ожирения. Фруктоза – это сахар, который содержится почти во всех фруктах и ягодах, но при их употреблении никаких проблем не возникает. Столовый сахар и кукурузный сироп, которые сейчас добавляют во многие продукты и напитки, содержат около 50% фруктозы. За счет этого люди стали употреблять гораздо больше фруктозы, чем раньше.

Исследователи из Университета Флориды (США) предположили, что диета с высоким содержанием фруктозы приводит к лептин-резистентности, которая, в свою очередь, усугубляет нарастание массы тела при употреблении жирной высококалорийной пищи, типичной для промышленно развитых стран. Чтобы подтвердить эту гипотезу, ученые провели эксперимент с двумя группами

крыс. Все крысы питались одинаково, за исключением того, что одна группа получала большое количество фруктозы, а другая группа вообще не получала фруктозы. На протяжении 6 месяцев у крыс из двух групп не отличались ни диета, ни масса тела, ни количество жировой ткани в организме. Не было отличий и в уровнях лептина, глюкозы, холестерина или инсулина в крови. Через 6 месяцев в двух группах было лишь одно различие: у крыс, получавших большое количество фруктозы, повысился уровень триглицеридов в крови.

Ученые решили проверить, присутствует ли у животных резистентность к лептину. Для этого крысам ввели лептин, чтобы посмотреть, снизится ли у них аппетит. У крыс, получавших фруктозу, аппетит не снизился, то есть развилась резистентность к лептину.

Эти 6 месяцев показали, что резистентность к лептину может развиваться бессимптомно. «Обычно резистентность к лептину связывают с ожирением, но в эксперименте ожирения не возникло», – сообщил главный автор исследования Alexandra Shapiro.

По данным других исследований, при высоком уровне триглицеридов нарушается проникновение лептина через гематоэнцефалический барьер. Ученые предполагают, что повышение уровня триглицеридов, вызванное фруктозой, не дает лептину попасть в мозг. Если лептин не достигает мозга, мозг не может послать сигнал о насыщении, чтобы прекратить есть.

Источник: *medicina-online.ru*



## Запрет рекламы фастфуда сократит распространенность лишнего веса среди детей

**З**апрет рекламы фастфуда на телевидении может сократить число детей с лишним весом на 18%, считают исследователи в США.

Однако национальное бюро экономических исследований США подвергло сомнениям то, насколько это будет результативно, и потребовало проведение исследования. В настоящее время такие ограничения введены только в Швеции, Норвегии и Финляндии. Давно известно, что ожирение в детском возрасте стало национальной проблемой в Соединенных Штатах, и специалисты полагают, что реклама играет важную роль в развитии этого процесса. Исследователи изучили данные 13 тыс. детей, рожденных в 1979 году. Учитывался вес при рождении, пристрастия в еде, а также время, проведенное перед телевизором, и количе-

ство рекламы, которое в разный период было различным. Исследование было опубликовано в Journal of Law and Economics.

В результате анализа полученных данных ученые пришли к выводу, что запрет на рекламу фастфуда сократил бы количество детей с лишним весом в возрасте от 3 до 11 лет на 18% и среди подростков от 12 до 18 лет – на 14%. Центр по контролю и профилактике заболеваний США сообщил, что 13,9% детей в возрасте 2-5 лет весят больше нормы, в возрасте 6-11 лет – 18,8% и 17% подростков с лишним весом среди тех, кому 12-19 лет. Проблема лишнего веса стоит очень остро и с каждым годом все больше усугубляется, по этой причине необходимо принятие кардинальных мер, считают специалисты.

Источник: *medinform.net*

## Продолжительность менопаузы предсказывает риск остеопороза

**В**ремя, прошедшее с момента начала менопаузы, может быть более важным фактором, чем возраст начала менопаузы в отношении риска остеопороза у женщин в постменопаузе, сообщают турецкие исследователи. «Определение факторов риска остеопороза и идентификация женщин из группы риска в постменопаузе важны для выбора оптимальной тактики лечения», – отметили Берфу Демир (Ministry of Health Ankara Etlik Maternity and Women's Health Teaching Research Hospital, Ankara, Turkey) и коллеги.

Ученые изучили результаты измерений минеральной плотности кости (BMD) у 2769 женщин в постменопаузе, не получавших лечения остеопороза или заместительной гормональной терапии.

Результаты показали, что распространенность остеопороза была значительно больше среди женщин с продолжительностью менопаузы свыше 7 лет, чем среди пациенток с более поздним началом менопаузы (31,9% против 12,3%). Однако более молодой возраст начала менопаузы был фактором риска остеопороза только для женщин с очень ранним началом менопаузы, до 40 лет.

«Своевременная оценка минеральной плотности кости – важный фактор для идентификации женщин в постменопаузе с высоким риском развития остеопороза», – пишут ученые. «Согласно нашим результатам, остеопороз в большей степени связан с продолжительностью менопаузы на момент оценки минеральной плотности кости, а не возраста начала менопаузы», – заключают авторы.

Источник: *Solvay-pharma.ru*

## Лекарства от диабета снижают риск возникновения рака простаты

**Л**екарства, применяемые для лечения диабета, способны сократить риск возникновения рака простаты, сообщили финские ученые.

Результаты недавнего исследования показали, что у мужчин, страдающих диабетом, реже встречается рак простаты, хотя предположение, что лекарства для лечения диабета оказывают защитное влияние, все еще остается спорным, сообщили специалисты. Результаты исследования были опубликованы в American Journal of Epidemiology. В эксперименте приняли участие 24723 человек, из которых часть мужчин были с диагнозом рака простаты, другая часть не страдала от этого заболевания. В группе с раком простаты 7,5% лечились от диабета, а в группе контроля количество диабетиков составило 8,4%. В двух группах участники исследования принимали оральные препараты для лечения диабета.

Изучив и сравнив результаты, ученые пришли к выводу, что мужчины, которые принимали любые из препаратов для лечения диабета, были на 16% меньше подвержены риску возникновения диабета.

По словам исследователей, им не удалось пока выяснить точный механизм взаимосвязи лекарств от диабета и снижения риска возникновения рака простаты. Однако наиболее вероятным является предположение ученых, что благодаря препаратам от диабета происходят изменения в эндогенном гормональном метаболизме, которые приводят к защитному эффекту.

Источник: *medinform.net*

## Вакцина против инсулинозависимого диабета станет реальностью

**У**же в ближайшем будущем вакцина против ювенильного диабета типа 1 (инсулинозависимого) может стать реальностью. Об этом говорят результаты исследования, проведенные в университете города Линчепинг.

Ювенильный диабет типа 1 состоит в том, что собственная иммунная система разрушает в поджелудочной железе клетки, отвечающие за производство инсулина (островки Лангерганса). Ученые считают, что главный виновник этого процесса – протеин GAD, на который в организме возникает защитная реакция. Они попытались выяснить, можно ли «объяснить» организму, что для него этот протеин совершенно безвредный.

В исследовании приняли участие 70 детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет, половине из которых была инъецирована вакцина, а другой половине – ней-

тральный препарат. У тех, кому сделали прививку GADa, разрушение инсулиновых клеток заметно снизилось. По словам профессора университета Линчепинг Джони Людвигссона, никаких побочных эффектов при этом не обнаружено, а действие вакцины продолжалось 30 месяцев.

Если повторные исследования на более представительной группе пациентов подтвердят полученные результаты, то вакцина от диабета типа 1 может появиться в продаже уже через 3 года. Наибольшую пользу она принесет тем детям, у которых болезнь еще только началась. Не исключено, что наряду с вакциной им все же придется принимать инсулин. Но даже небольшое количество спасенных инсулиновых клеток имеет большую ценность. Будет легче контролировать содержание сахара в крови, а опасность осложнений уменьшится.

Источник: *medicina-online.ru*

# Михаил Кошинин: «Мы готовы к



## **Михаил Николаевич, какие эндокринные заболевания наиболее часто встречаются в Вологодской области?**

Сахарный диабет – половина числа эндокринных заболеваний в нашем регионе. И это соответствует мировой статистике. На 1 января 2008 года у нас насчитывается 19 669 человек, страдающих сахарным диабетом второго типа, 5385 вологжан – инсулинозависимы. Причем это примерно половина реального распространения. Если обследование населения проводится тщательно, то 6% всех жителей в той или иной мере страдают сахарным диабетом. Сначала заболевание протекает скрыто, и за медицинской помощью люди обращаются уже после того, как возникли осложнения. Сейчас принято говорить о сахарном диабете второго типа как об эпидемии. Его раньше называли диабетом пожилых. Сегодня им болеют молодые люди, и даже подростки.

О том, что значимо для эндокринологической службы Вологодской области, ее истории и перспективах с региональным корреспондентом журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Еленой Андреевой беседовал главный внештатный эндокринолог Вологодской области, врач-эндокринолог высшей категории, заместитель главного врача Вологодской областной больницы по лечебной работе, заслуженный врач РФ Михаил Николаевич Кошинин.

## **Кто больше подвержен сахарному диабету второго типа?**

Это люди, у кого в роду встречалось это заболевание, люди с избыточной массой тела. Риск заболевания есть при рождении ребенка, который весит больше четырех килограммов. Причем риск этот как для ребенка, так и для матери. Поскольку это генетическое, наследственно обусловленное заболевание, то полученная предрасположенность, встречаясь с провоцирующим фактором, развивается в сахарный диабет. Так вот, генетическая предрасположенность наследуется среди нашего коренного вологодского населения до 40%. Это очень высокий показатель, гораздо выше, чем, к примеру, в Москве.

## **С чем связаны такие показатели заболеваемости диабетом?**

Это вообще свойственно народам финно-угорской группы. Заболеваемость растет год от года. В 2006 году больных диабетом первого типа насчитывалось 3000 человек. Год спустя, в 2007 – уже 3230 пациентов. А ведь число населения в области не увеличивается, наоборот, тает с каждым годом. Сейчас генетическая составляющая диабета активно изучается с целью внедрения нанотехнологий. На современном этапе уже можно не только теоретически, но и близко к практике корректировать ген диабета путем нанотехнологий. Мы к

этому готовы. Совсем недавно отправили очередную партию генетического материала на исследования в эндокринологический отдел Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова в Санкт-Петербурге. Мы брали материал у здоровых родителей и братьев-сестер пациентов, болеющих диабетом. Это более 60 вологодских семей. Понятно, что эти люди уже генетически предрасположены, но мы смотрим, что можно сделать, есть ли у них вероятность заболеть диабетом и как это предотвратить.

## **Можно ли предпринять какие-то профилактические меры?**

Еще в 1980 году Второй всесоюзный съезд эндокринологов вынес в резолюции, что причиной повышенного заболевания сахарным диабетом является сахар. Ведь до XX века не было столько сладкоежек! Население обходилось растительными продуктами, рафинированных углеводов было мало. А эти углеводы легко усваиваются, они провоцируют более активную выработку инсулина. И замыкается порочный круг, ведь избыточное количество инсулина еще больше пробуждает аппетит. Людям в группе риска об этом надо помнить. Профилактика же осложнений заключается в качественном лечении качественными препаратами и умное их использование.



# внедрению в практику нанотехнологий»

## Михаил Николаевич, как проводится в области профилактика диабета?

При всех районных и городских поликлиниках области уже несколько лет действуют школы для больных диабетом и пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Организуют эти кабинеты медицинские профилактика врачи-эндокринологи. Регулярно для занятий в этих школах набираются группы. Люди учатся соблюдать диету, подсчитывать калорийность продуктов. Врачи им рассказывают, какие осложнения может вызвать сахарный диабет, зоб и другие заболевания. Каждый год у нас в поликлиниках проходит акция по диабету. Любой желающий может узнать свой уровень сахара. Тут же ему дадут консультацию, все объяснят. Уже не первый год в области функционирует «Телефон здоровья». Наши специалисты отвечают на вопросы вологжан. И большинство обращаются именно за консультацией по поводу лечения диабета и заболеваний щитовидной железы. А вот профилактика и здоровый образ жизни наших жителей волнует меньше. Но надо сказать, что почти нет и вопросов о лекарственном обеспечении. У нас с ним просто нет проблем. А что касается профилактики других эндокринных патологий, мы проводим массовое обследование новорожденных. Мы делаем тесты на андрогенитальный синдром, муковисцидоз, галактоземию и гипотиреоз. Эти заболевания наследуются и связаны с нарушением обмена веществ. Встречаются они редко, но без лечения могут привести к инвалидности. Так что дешевле нам обследовать всех младенцев, чем поздно спохватиться и лечить одного. Кровь у детей берется на 3-4 дне жизни, анализ

проводится у нас же в медико-генетической консультации Вологодской областной больницы. В прошлом году были выявлены два малыша с недоразвитой щитовидной железой. Диспансеризация населения тоже дает хорошие результаты. Много выявляется заболеваний щитовидной железы, они на втором месте по распространению после сердечно-сосудистых.

## Михаил Николаевич, какие мероприятия проводятся в области по лечению осложнений диабета?

В будущем 2009 году в рамках программы «Сахарный диабет», вологодская офтальмологическая больница получит оптический томограф. У нас уже есть хороший немецкий лазерный аппарат. Оба эти аппарата жизненно необходимы. Ведь больные сахарным диабетом чаще остальных страдают от заболеваний глаз. Из-за нарушенного обмена веществ поражаются кровеносные сосуды и снижается острота зрения. А теперь наши врачи делают сложнейшие операции по сохранению зрения у пациентов с сахарным диабетом. Операция проводится через специальные линзы, луч лазера направляется в глаз. Проводится коагуляция, прижигание патологических тканей, которые ведут к слепоте. Операция проводится очень быстро, это сеанс 15-минутный на одного пациента. При этом во время операции у больного практически никаких неприятных ощущений нет. При тяжелой форме эндокринной офтальмопатии устраняют проблему за 5-8 сеансов. Пациенты едут со всей области, и одного аппарата уже не хватает. Как минимум нужен еще один. Что касается заболеваний ног, то больные ежегодно проходят осмотры в кабинетах «диабетической стопы», они есть при

поликлиниках во всех районах Вологодской области. Поражения ног при диабете – это очень серьезно. Причины бывают разные: это и сосудистые нарушения, в том числе и атеросклеротические, и костные, и неврологические расстройства. Наши специалисты дают консультации пациентам по уходу за ногами, по подбору обуви. В кабинетах «диабетической стопы» делают сейчас медицинский педикюр, есть специальные лечебные повязки, обувь разгрузочная. Смотрим сосуды на доплере, делаем физиотерапию. Во всех наших учреждениях соцобслуживания действует система диетического питания. То есть пожилые люди, инвалиды, дети, болеющие диабетом, получают специальные продуктовые наборы. Отслеживается уровень сахара в меню этих заведений, калорий меньше в рационе.

## Михаил Николаевич, расскажите, пожалуйста, об инсулиновой помпе. Я знаю, что в отделении эндокринологии областной больницы их уже ставят пациентам.

Да, с прошлого года у нас появилась такая возможность. Мы проводим установку персональных устройств для введения инсулина. Некоторым пациентам очень трудно откорректировать необходимую дозу лекарства, а вводимый инсулин действует не так, как родной, который вырабатывает поджелудочная железа. В результате могут возникнуть аллергические реакции и другие осложнения. А многие наши больные, бывает, просто забывают сделать вовремя укол инсулина или ленятся, боятся. Инсулиновая помпа избавляет от этого. Этот аппарат имитирует работу здоровой поджелудочной железы. Он, как миникомпьютер, запрограммирован на подкожное введение определенной дозы



инсулина, и ее можно индивидуально корректировать. Впрыски инсулина идут постоянно, через каждые 3 минуты, это практически заменяет выброс инсулина в кровь поджелудочной железой. Гликемические показатели при этом очень хорошие.

В России такие помпы появились еще в 2004 году. Но все же их у нас очень редко используют – они, к сожалению, не всем по карману. Сама помпа стоит более ста тысяч рублей. А каждый месяц к ней нужны расходные материалы – это еще 3-4 тысячи рублей. Сейчас в области только несколько больных смогли поставить себе помпу. И если сравнить, то в США и Израиле их используют почти 20% больных сахарным диабетом.

### **Михаил Николаевич, какие еще эндокринные нарушения характерны для вологжан?**

Помимо сахарного диабета, распространены заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, гипо- и гиперпаратиреозы), затем идут гормонально-продуцирующие опухоли гипофиза и надпочечников. И эти болезни тоже неспецифичны для нашей области, они соответствуют общероссийской тенденции. Вообще, заболевания щитовидной железы довольно распространены в области. При этом женщины страдают ею практически в 10 раз чаще. Если же говорить о возрасте пациентов, то большинство – это люди старше 35-40 лет. Вообще, тенденции довольно тревожные. Самое частое на сегодня заболевание – это диффузный зоб. Встречается у каждого пятого жителя области. Тут немалую роль играют наследственные факторы. Достаточно часто также распространен гипотиреоз, когда функции щитовидки снижены.

Мы проводим ультразвуковые исследования, определяем объем железы, ее расположение, есть ли узловые образования и изменения в лимфоузлах. Всех пациентов с узлами на щитовидной железе мы берем под

тщательное наблюдение, чтобы не пропустить онкологию.

### **Как на Вологодчине обстоит дело с дефицитом йода?**

В нашей области крайне слабо выражен йоддефицит. Целесообразность в приеме йодсодержащих препаратов у нас существует только для беременных, кормящих матерей и детей. Всем прочим – только по показаниям. Абсолютного отсутствия в организме йода нет, но недостаточность встречается. И все больше это связано с уровнем жизни человека, его характером питания. А недостаток йода не вызывает немедленного проявления в организме, не развивается сразу в зоб, например. Йоддефицит гораздо опаснее для репродуктивной функции человека и сказывается на интеллектуальной функции растущего мозга, формировании нервной системы плода. В первые месяцы беременности плод обеспечивается за счет гормонов матери. Потом его щитовидная железа сама начинает продуцировать эти гормоны. При недостатке йода организм плода начинает испытывать нехватку гормонов щитовидки. Это может привести к тяжелым нарушениям в его нервной системе, психике и скелете. Поэтому повторно: детям, беременным и кормящим женщинам необходимо принимать йодсодержащие препараты. У нас хлебокомбинаты пекут йодированный хлеб, соль в свободном доступе йодированная, молоко есть с йодом. А прием препаратов йодида калия должен назначить врач-эндокринолог или семейный доктор.

### **Михаил Николаевич, хватает ли в области специалистов?**

У нас 23 занятых должности. За прошлый, 2007 год к докторам-эндокринологам было сделано 151 333 посещения. То есть один специалист в год принял 6 579 пациентов. Это очень большая нагрузка. Вологжанин, несмотря на хорошо обученных семейных докторов и терапевтов, хочет пользоваться услугами именно

узкого специалиста. Нужно еще учитывать специфику нашей области. На Вологодчине очень много сельских муниципальных образований, в которых проживает меньше 15 тысяч человек. Поэтому только 8 медучреждений у нас имеют полный набор всех специалистов. Но мы будем разгружать наших врачей. Работа уже ведется, мы передаем свой опыт докторам общей практики, надеемся, что они нам как-то помогут. В арсенале и участковых, и семейных врачей есть аппараты для измерения уровня сахара в крови, так что при первых подозрениях на тот же диабет можно обратиться к ним, сделать анализ.

### **Какова ситуация со стационарным лечением?**

Отделение эндокринологии в областной больнице было открыто в 1988 году и рассчитано на одновременное лечение 40 больных. Еще 20 коек есть в отделении городской больницы Вологды и 30 мест в Череповецкой горбольнице.

### **Этого достаточно?**

Это с какой позиции подходить. Если рассматривать с точки зрения современной медицины, которая намеревается все перевести на амбулаторное звено, то дай Бог нам все это сохранить. Здесь уже вмешивается экономический компонент, который диктует необходимость сокращать места. Если же подходить с позиции более широкой – врачебного профессионализма и самосовершенствования, повышения качества оказания помощи и результата – то, конечно, этого недостаточно.

### **Каковы диагностические возможности эндокринологических отделений?**

Сейчас в области много диагностических лабораторий, в том числе и частных. Мы имеем все что нужно. Все гормональные определения, иммуноферментные методики имеют место быть. Принципиально, уже лет десять по диагностике мы ничуть не хуже столиц. Большинство диа-



гнозов, поставленных нашими врачами, московские светила только подтверждают. Есть ли на Вологодчине проблемы с поставками препаратов? Нет, у нас ситуация с обеспечением пациентов одна из лучших в стране. Только по областной целевой программе в первом полугодии 2009 года мы купим препаратов более чем на 26 млн рублей. А если увеличить эти средства примерно вдвое, мы получим сумму, которая будет потрачена на лекарства по федеральной программе. В прошлом году только на лечение больных сахарным диабетом было выделено 77 млн рублей областных денег. У нас более 27 тысяч больных сахарным диабетом. И право на лекарства за счет областного бюджета имеют 12 725 человек. Остальные больные обеспечены по программе дополнительного лекарственного обеспечения из федеральных средств. С января этого года у нас внедрена новая система обеспечения льготников лекарствами. Раньше были сложности потому, что областной список необходимых препаратов был шире федерального. Например, в рамках федеральной льготы не было предусмотрено приобретение глюкометров для наших больных сахарным диабетом. И для того, чтобы обеспечить всех нуждающихся, приходилось использовать дополнительные деньги из областного бюджета. Теперь дорогостоящие препараты будут закупаться в рамках отдельной программы. Я призываю льготников-диабетиков не отказываться от социального пакета. Ведь 400 рублей не хватит на ежедневную покупку дозы инсулина! В среднем месяц лечения одного инсулинозависимого больного обходится нам в 2500 рублей. А тех, кто на таблетках, – в 500 рублей в месяц. Если больной диабетом по своей глупости отказывается от соцпакета, он автоматически теряет право на получение препаратов. И мы не можем ему ничем помочь.

### **Михаил Николаевич, расскажите, пожалуйста, об областной программе «Сахарный диабет».**

Наша область ведет эту работу уже 11 лет, самая первая целевая программа «Сахарный диабет» была принята в 1997 году. За счет этой программы мы снабжаем инсулином и сахароснижающими препаратами всех наших пациентов. Вологжанам предоставляются и средства самоконтроля: ручки-шприцы, глюкометры, тест-полоски.

В этом году ее денежное обеспечение составляет более 60 млн рублей. И на 2009-2011 годы тоже уже утверждена программа «Сахарный диабет», так что работа продолжается.


### **А какие мероприятия включены в программу?**

По программе «Сахарный диабет 2009-2011 гг.» запланировано потратить почти 210 млн рублей. Эти деньги пойдут на закупку лекарств, средств самоконтроля, оснащение больниц медицинским оборудованием. Конечно же, программа подразумевает мониторинг наших назначений и автоматический учет обеспечения диабетиков препаратами. Сейчас мы напрямую работаем с датской фирмой Novo Nordisk. Закупает инсулины тендерная комиссия, в нее входят специалисты вологодского Департамента финансов и экономики, все ведущие специалисты Правительства области. И эта фирма получила право на поставки по итогам областного конкурса. Мы одна из немногих территорий, где 100% больных обеспечены высококачественными человеческими генными инсулинами импортного производства. Свиному инсулину путь к нам закрыт. У нас уже давно не используются шприцы. Мы перешли практически на 40-процентное обеспечение аналогами инсулина, еще более качественными. Это дорого, но дает свой эффект. У нас нет таких проявлений, как, к примеру, синдром Мориака. Если ребенка в детстве

лечили некачественно, то он, став взрослым, приобретает этот синдром. У нас в области его нет, педиатры работают высокопрофессионально.

Или есть такой показатель – уровень гликированного гемоглобина, т.е. насколько сказывается в результате лечения диабета повышенный сахар на засахаренность тканей. Сахарятся все ткани, но гемоглобин дешевле и проще измерить. К нам со своим оборудованием приезжали доктор Эндокринологического научного центра Москвы. Вологодских специалистов они никак не подключали к своей проверке, обследовали 300 наших больных и на 300 случаях совершенно случайной выборки промеряли этот уровень гемоглобина. И уровень гликированного гемоглобина показал 7,5% при норме в 6,5%.

Тогда как в Москве этот уровень составляет 12%. То есть у нас очень качественно, напряженно и с отдачей работают врачи. Кроме того, у нас есть еще такой момент: нам помогает полная отзывчивость губернатора и депутатов Законодательного собрания – они ни разу не зарубили и не урезали ни одну программу по сахарному диабету.

А когда начался период ДЛО, наши пациенты ничего не заметили. Тогда как в других областях мучались. Почему? Да потому, что у нас смогли понять, что введение ДЛО закономерно вызовет некоторые рабочие моменты дезорганизованности. И мы сделали дополнительную закупку препаратов в конце ноября. За декабрь снабдили почти всех пациентов на полгода вперед. С января, когда заработала система ДЛО, мы не имели никаких поставок в течение 6-7 месяцев. Никто из наших пациентов сбоя и не заметил. В других регионах приходилось скорой помощи ездить по адресам, только что бы люди не умерли. А ведь инсулинозависимые диабетики могут прожить без инсулина максимум три дня. Я благодарен Правительству области – никогда оно нас и наших пациентов не подводило. 

# Офтальмологическое средство Систейн® в лечении эндокринной офтальмопатии

С.В. СААКЯН,  
О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА

Московский НИИ глазных  
болезней им. Гельмгольца  
Росмедтехнологий

*По данным Всемирной организации здравоохранения на 2000 год 1,5 млрд жителей Земли имеют риск развития йоддефицитных заболеваний (ИДЗ), 655 млн людей в мире имеют эндемический зоб, 43 млн – нарушения функции мозга и умственную отсталость вследствие йодного дефицита. Важным социальным аспектом этой патологии в последние годы является увеличение заболеваемости тиреопатиями среди детей, которая достигает 9,6-11,8% по разным регионам нашей страны (7, 24). ДТЗ регистрируется у 0,1 на 10 тыс. детей (младшего возраста) и у 3 на 100 тыс. подростков (11, 20).*

**Н**арушения функции щитовидной железы (ЩЖ) сопровождаются экстра-тиреоидными проявлениями: эндокринной офтальмопатией (ЭО), дерматопатией и акропатией. В связи с этим возросла актуальность изучения различных аспектов ЭО. При ЭО, кроме мягких тканей орбиты, может поражаться роговица, зрительный нерв, в ряде случаев –

ЭО сопровождается вторичной гипертезией (8, 10).

Диагностируют ЭО как при диффузно-токсическом зобе, так и при аутоиммунном тиреоидите. Кроме того, ЭО может встречаться изолированно без нарушения функции ЩЖ, так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса (7, 31). Чаще ЭО встречается при ДТЗ – приблизительно в 80-95% случаев, при эутиреозе – 15-20%, при гипотиреозе – 2-5% больных (13, 15, 17, 18, 23, 25, 28 – 32). При клиническом обследовании ЭО обнаруживают более чем у трети пациентов с ДТЗ, однако при помощи современных методов визуализации орбиты она может быть продемонстрирована практически у всех (32).

Наиболее ранними клиническими симптомами ЭО являются ощущение «песка в глазах», слезотечение, отек век, расширение глазной щели, редкое мигание (симптом Штельвага), светобоязнь (9, 14 – 16, 19, 22, 26 – 28, 30, 32). В развитой стадии заболевания симптоматика многообразна. Почти у половины больных отсутствует корреляция между степенью выраженности

глазных симптомов и функциональным состоянием ЩЖ. Жалобы, с которыми больные обращаются к врачу (сухость глаз, резь в глазу, усиливающиеся к концу рабочего дня, чувство инородного тела, слезотечение, покраснение) присущи различным глазным заболеваниям, что, в свою очередь, затрудняет раннее выявление ЭО. Дискомфорт, обусловленный перечисленными симптомами, может появляться на ранней стадии развития патологического процесса, подчас до возникновения экзофтальма, появление которого утяжеляет описанные симптомы (3). Вышеописанная клиническая картина свойственна симптомо-комплексу известному в офтальмологии как «синдром сухого глаза» (ССГ). Чтобы избежать ошибки в ранней диагностике ЭО, следует помнить о возможности поражения органа зрения при эутиреоидном состоянии и гипотиреозе, многообразии клинических проявлений ЭО, вероятности метакоронарного поражения орбит. Также необходимо иметь в виду, что это заболевание может развиваться как до начала поражения ЩЖ, так и спустя годы. Следует учитывать и возможность развития глазной симптоматики раньше клинических признаков поражения ЩЖ (4). Одновременно следует иметь в виду, что микропризнаки ССГ могут развиваться на фоне компенсаторно повышенного слезоотделения – таков защитный рефлекс. Подобный кажущийся парадокс способен ввести в заблуждение не

**Лечение пациентов с системно-органной формой ССГ до настоящего времени является сложной задачей, учитывая тяжесть основной патологии. При этом лечение пациентов препаратом Систейн® показало высокую эффективность, что достигнуто за счет его пролонгированного действия и улучшения качества жизни пациентов. Одновременно с препаратами – слезозаместителями в терапии изменений роговицы следует дополнительно проводить и соответствующую симптоматическую терапию.**



только потенциального пациента, но и специалиста.

При сборе анамнеза следует помнить, что существует перечень препаратов, длительное применение которых приводит к снижению слезопродукции (Fox R.I., Lemp M.A., 1994).

К ним относятся:

- *средства, снижающие артериальное давление*: альфа-1- и альфа-2-адреноблокаторы (Клонидин, Празозин, Минипресс); бета-адреноблокаторы (Пропранолол, Индерал и др.); алколоид раувольфии резерпин, метилдофа (Альдомет);

- *адреномиметические вещества*: эфедрин;

- *антиаритмические препараты*: дизопирамид (Norpace), мексилетин;

- *антидепрессанты*: амитрипеглин (Elavil), имипрамин (Tofranil), дезипрамин (Norgramin), доксепин (синекван);

- *противопаркинсонические препараты*: циклодол (Trihexyphenidil hydrochloridum); бипериден; проциклидин;

- *препараты для лечения язвенной болезни*: атропиноподобные средства; метоклопрамид (Реглан), а также средства, снижающие сократительную способность желудка;

- *«малые» транквилизаторы*: хлордиазепоксид (Librium), диазепам (Valium), нитразепам, кломипрамид, ниапамид;

- *антигистаминные препараты*: дифенгидрамингидрохлорид (Бенадрил);

- *нейролептики фенотиазинового ряда*: тиоридазин (Mellari);

- *оральные контрацептивные средства*: прогестин-эстрогенные комбинации;

- *глазные капли*: бета-адреноблокаторы (Тимолол, Оптимол, Арутимол и др.), местные анестетики (Дикаин), холинолитики (Атропин, Гоматропин, Скополамин).

Синдром «сухого глаза» (dry eye syndrome) – это не конкретная болезнь. Под этим названием объединяют патологические состояния, при которых нарушается увлаж-

нение глаза слезой. Заболевания, сопровождающиеся нарушением прероговичной слезной пленки, в литературе описываются под разными названиями: синдром «сухого глаза», «сухой синдром», болезнь «сухого глаза», «сухие глаза», роговичный ксероз, роговично-конъюнктивальный ксероз, сухой кератоконъюнктивит (Ю.Ф. Майчук, с соавт., 2008). Роговично-конъюнктивальным ксерозом страдают до 12% больных офтальмологического профиля в возрасте до 40 лет и свыше 67% пациентов старше 50 лет (2). Недавний анализ данных больных ЭО, впервые обратившихся к офтальмологу, показал, что поражение роговицы (кератопатия, кератит и язва) выявлено в 39,21% (5).

Слезная жидкость является физиологической средой, в которой осуществляются сложные биохимические и иммунные реакции, необходимые для поддержания функционального состояния глаза. Слезная жидкость состоит из трех слоев: внутреннего, среднего и наружного. Внутренний (слизистый или муциновый) слой находится в непосредственном контакте с глазом, являясь фундаментом для всей пленки. Средний (водный) слой обеспечивает питание роговицы влагой. Этот слой почти полностью состоит из воды. Наружный (липидный) слой – тончайший слой жира, который замедляет испарение воды с поверхности слезной пленки. Поверхность роговицы и конъюнктивы глаза в норме должна быть покрыта тонким слоем слезной пленки, которая является смазкой между глазом и веками при движениях глазного яблока, защищает его от высыхания, питает роговицу и защищает глаз от патогенных микробов. Если в слезной пленке под воздействием различных факторов возникают разрывы, то происходит раздражение насыщенного нервными окончаниями эпителия роговицы, что приводит к появлению симптомов «сухого глаза».

Покрывая поверхность роговицы, слезная пленка помогает выполнять роговице оптическую функцию. Для нормального функционирования роговицы, как оптической линзы, ее поверхность должна быть идеально гладкой, сферичной, прозрачной. Влажность и гладкость поверхности роговицы обеспечивается прероговичной слезной пленкой при ее равномерном перераспределении по всей поверхности роговицы за счет мигательных движений век. Кроме того, слезная пленка выполняет защитную и трофическую функции.

Синдром «сухого глаза» (dry eye syndrome) – это не конкретная болезнь. Под этим названием объединяют патологические состояния, при которых нарушается увлажнение глаза слезой. Заболевания, сопровождающиеся нарушением прероговичной слезной пленки, в литературе описываются под разными названиями: синдром «сухого глаза», «сухой синдром», болезнь «сухого глаза», «сухие глаза», роговичный ксероз, роговично-конъюнктивальный ксероз, сухой кератоконъюнктивит.

Согласно этиологической классификации (6), выделяют 4 основные формы ССГ. Отдельно выделяют комбинированную форму, при которой могут сочетаться признаки из 4 основных форм: системно-органная; блефароконъюнктивальная; экзогенная форма; роговичная и комбинированная формы. В группу с системно-органной ССГ отнесены пациенты с синдромом Шегрена, Стивенса-Джонса, Райли-Дэя. К этой же форме авторы отнесли ССГ при ЭО, сахарном диабете, лимфоме, амилоидозе, гемохроматозе, врожденных и наследственных аномалиях развития слезной железы. Недавние исследования продемонстрировали наличие в ткани слезной железы пролактиновых рецепторов, что объясняет изменения в функционировании слезной железы при различных

дисгормональных состояниях, а также состояниях менопаузы, постменопаузы и связанном с ними кератоконъюнктивите Сикка.

С практической точки зрения ССГ может протекать в различных по тяжести клинических формах – легкой, средней, тяжелой и особо тяжелой (терминальной). Легкая форма характеризуется наличием у больных микропризнаков заболевания субъективного и объективного характера, которые развивались на фоне компенсаторно повышенной слезопродукции. Средняя степень протекает с типичными обратимыми признаками (кератопатия, гиперемия конъюнктивы и др.). При тяжелой форме появляются эпителиальные и стромальные язвы роговицы, неоваскуляризация роговицы, «сухой» кератоконъюнктивит и рецидивирующая эрозия роговицы (2). При терминальной форме отмечают развитие у больных ССГ кератита (вследствие несмыкания глазной щели), ксеротической язвы роговицы, отмечают снижение зрения за счет серьезного поражения роговицы.

Диагностика ССГ, особенно ранняя, довольно непроста. Она требует обязательного тщательного осмотра офтальмологом и осмысления порой невнятных, субъективных жалоб пациента, умения правильно их истолковать. Существенно повышают возможности диагностики биомикроскопия с использованием витальных красителей (0,1% флюоресцеин натрия и 1% бенгальский розовый), позволяющая получать различные взаимодополняющие сведения. Флюоресцеин окрашивает поверхностные дефекты и через эти дефекты проникает в межклеточное пространство. Он не окрашивает

живые и мертвые клетки. Этот тест позволяет выявить точечные дефекты эпителия, характерные для ССГ. Важное место в диагностике ССГ отводится тестам на определение уровня слезопродукции. Наибольшее распространение получили проба Ширмера и некоторые др. пробы.

Лечение ССГ при ЭО должно быть направлено не только на купирование симптомов (субъективных ощущений пациентов) и признаков (объективной офтальмологической картины), но и устранение самой причины основного заболевания. Исходя из этого, все проводимое лечение подразделяется на три основные группы: корнеозащитное, слезосохраняющее и этиотропное лечение. Принцип действия препаратов-слезозаменителей основан на восполнении дефицита водного слоя прероговичной слезной пленки, а также на удержании слезной пленки в стабильном положении. Это очень важно, так как при аномалии прероговичного слоя слезной пленки происходит нарушение смачиваемости и повреждение поверхностных структур глаза, что ведет к развитию дистрофических изменений роговицы и конъюнктивы, а также к стойкому хроническому дискомфарту у больных.

Среди корнеопротекторов в настоящее время наибольшее распространение приобрели препараты группы «Искусственные слезы» и препараты, улучшающие эпителизацию роговицы (лубриканты), которые назначаются офтальмологом индивидуально с учетом тяжести поражения роговицы. В настоящее время определены показания к назначению каждой группы препаратов, их положительные и отрицательные качества. Основным

недостатком «искусственных слез» на водной основе является необходимость их частых инстилляций в связи с быстрой элиминацией. Поэтому они требуют более частого закапывания и, как следствие, происходит вымывание из конъюнктивной полости остатков нативной слезной жидкости и содержащихся в ней важных в метаболическом отношении субстанций. Гелевые «искусственные слезы» не требуют частых инстилляций, так как продолжительность их эффекта после однократного закапывания составляет около 6 часов. В последнее время широко применяются препараты «искусственной слезы» на гелевой основе, которые обладают пролонгированным действием и, в то же время, из-за большей вязкости могут формировать более устойчивую слезную пленку при неровностях роговицы. В связи с этим препараты «искусственной слезы» низкой вязкости следует заменять на гелевые, применяемые с меньшей частотой.

К последней группе препаратов относится препарат Систейн® (компания Alcon). Главной составляющей препарата Систейн® являются гидрофильные полимеры, которые благодаря своей структуре и молекулярному весу удерживаются на поверхности глаза, смазывая последнюю, способствуя улучшению питания роговицы и конъюнктивы, что в конечном результате уменьшает или нивелирует дискомфорт в глазу (1, 21). Повышенная вязкость «искусственной слезы» препятствует быстрому оттоку жидкости из конъюнктивной полости, что также является благоприятным фактором (12).

В последнее время в нашей клинике при лечении ССГ у больных ЭО мы используем препарат Систейн®, имеющий сбалансированный ионный состав. В основе препарата – уникальная полимерная основа, полученная из гуарового растения. Благодаря этой составляющей первично жидкая форма препарата Систейн® после взаимодействия с естественной слезой человека и поверхностью глаза превращается

**В основе препарата Систейн® – уникальная полимерная основа, полученная из гуарового растения. Благодаря этой составляющей первично жидкая форма препарата после взаимодействия с естественной слезой человека и поверхностью глаза превращается в гель. Гелеобразование обусловлено изменением pH препарата при соприкосновении со слезой.**



в гель. Гелеобразование обусловлено изменением pH препарата при соприкосновении со слезой. Во флаконе глазные капли Систейн® при pH 7,0 находятся в виде жидкости. После инстилляции в конъюнктивальную полость, где слеза имеет pH~7,5-7,8, запускается механизм перехода препарата Систейн® из жидкости в гель, который равномерно покрывает поверхность глаза, увлажняет, обеспечивает комфорт и предохраняет глаза от сухости, раздражения, чувства жжения, чувства инородного тела или песка. Образование геля, с одной стороны, удлиняет время увлажнения поверхности глаза, а с другой – создает на ней структуру, приближающуюся по своим свойствам к нейтральному муцину. Систейн® закапывают по 1-2 капли в каждый глаз. Благодаря безопасному консерванту Поликвад, препарат Систейн® может использоваться в течение 6 месяцев после вскрытия флакона.

Препарат Систейн® назначали больным как после проведенной базисной терапии ЭО (17 человек), так и пациентам, которым диагноз установлен впервые (14 человек). Клинические проявления заболевания позволяли ограничиться только симптоматическим лечением глаз. Таким образом лечение проведено 31 пациенту (Ж : М = 3,43 : 1), в возрасте от 28 до 63 лет ( в среднем – 49,4 года).

Среди больных, которым Систейн® назначали в поддерживающей схеме по 1-2 капли 3 раза в день длительно после основного курса терапии, в стадии субкомпенсации находились все. Срок наблюдения за этой группой составил от 1 до 6 мес. (в среднем – 3,7 мес.).

Основной жалобой другой группы больных были слезотечение, чувство инородного тела, чувство дискомфорта и др., которые усиливались в течение суток. При этом в клинической картине обращали на себя внимание персистирующие отеки век, непостоянная ретракция верхнего века, редкое мигание, иногда – непостоянная диплопия при крайних отведениях глаз, полное смыкание глазной щели. В половине наблюдений мы отметили наличие поверхностных дефектов в нижних отделах роговицы, которые окрашивались флуоресцеином. Наличие десквамации эпителия роговицы можно объяснить механической травмой роговицы при вытирании слезы или неполным смыканием глазной щели во время сна. Этой группе пациентов назначали симптоматическое лечение, включавшее, наряду с метаболической, нейротрофической, репаративной и др. терапией, местное лечение, а именно – слезозаместители (Систейн®). Систейн® назначался длительно всем, в том числе после исчезновения жалоб.

На основании предварительного анализа результативности применения препарата Систейн® больным ЭО различной тяжести поражения роговицы отмечено, что монокомпонентное лечение пациентов с легким роговично-конъюнктивальным ксерозом и ксерозом средней тяжести наиболее эффективно. ➡

# СИСТЕЙН®



Подробности на сайте  
[www.systane.ru](http://www.systane.ru)

## КАПЛЯ КОМФОРТА ДЛЯ ВАШИХ ГЛАЗ

- снимает проявления синдрома «сухого глаза»
- обладает уникальной способностью превращаться из жидкости в гель после закапывания
- не вызывает затуманивания зрения
- обеспечивает длительный комфорт в течение дня

Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией по применению офтальмологического средства СИСТЕЙН® Рег. уд-е ФС №2006/2778 от 28.12.2006


В отношении больных с тяжелым поражением роговицы, наряду с препаратом Систейн®, мы использовали глазные капли, улучшающие трофику, репаративные процессы, а также стимуляторы регенерации тканей.

Наиболее показательными критериями эффективности проводимой терапии больным ЭО оказались показатели субъективного дискомфорта и объективных симптомов роговично-конъюнктивального ксероза. Уменьшение субъективных и объективных признаков, достигнутое во время лечения препаратом Систейн®, служит убедительным доказательством его высокой эффективности. Это обусловлено более длительным присутствием увлажняющей пленки на поверхности глазного яблока.

Таким образом, клинические симптомы «сухого глаза» у больных ЭО удается купировать инстилляциями препаратов группы «Искусственные слезы». Применение слезозаменителей, как правило, должно быть длительным с учетом хронического течения заболевания и возможности появления рецидивов. Так как искусственные заменители слезы увлажняют открытую поверхность глаза, они дольше удерживаются на поверхности роговицы и конъюнктивы за счет повышенной вязкости и защищают их от высыхания.

Лечение пациентов с системно-органной формой ССГ до настоящего времени является сложной задачей, учитывая тяжесть основной патологии. При этом лечение пациентов препаратом Систейн®

показало высокую эффективность, что достигнуто за счет его пролонгированного действия и улучшения качества жизни пациентов. Одновременно с препаратами – слезозаменителями в терапии изменений роговицы следует дополнительно проводить и соответствующую симптоматическую терапию.

Несмотря на кажущееся многообразие методов лечения больных с синдромом «сухого глаза» и широкий ассортимент препаратов «искусственной слезы», рассматриваемая проблема все еще далека от своего оптимального решения. Возможно, поиск новых лечебных средств, в большей степени ориентированных на патогенез ксеротического процесса, и послужит совершенствованию медикаментозной терапии таких больных. 

## Литература

1. Бржеский В.В., Садовникова Н.Н., Прозорная Л.П. Обтурация слезных канальцев в лечении больных с тяжелым и особо тяжелым синдромом «сухого глаза» // VI Всероссийская школа офтальмолога: Сб. науч. тр. под ред. Проф. Е.А. Егорова. М., 2007. С. 315-321.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) // Изд. 2-е, част. перераб. и доп., СПб.: Издательство Левша. Санкт-Петербург», 2003. – 119 с.
3. Бровкина А.Ф., Пантелеева О.Г. Профилактика и лечение синдрома «сухого глаза» при эндокринной офтальмопатии // Синдром сухого глаза, 2003, № 4, с. 21-24.
4. Гришина Е.Е., Мослехи Ш. О причинах поздней диагностики эндокринной офтальмопатии // Клиническая офтальмология, 2007, т. 8, № 2, с. 55-57.
5. Мослехи Ш. Клинические особенности ранних форм эндокринной офтальмопатии // Автореф. на соиск. звания к.м.н. М., 2008. 22 с.
6. Полуинин Г.С., Куренков В.В., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Новая классификация синдрома сухого глаза // Рефракционная хирургия и офтальмология, 2003, т. 3, № 3, с. 53-56.
7. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита // М.: Видар, 2005, 240 с.
8. Åsman P. Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy // Acta Ophthalmol. Scand., 2003, V. 81, № 5, p. 437-48.
9. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., Pinchera A. Management of thyroid eye disease // Europ J Nucl Med., 2002, v. 29, suppl. 2, p. 458-465.
10. Ben Ayed H., Hamedani M., Bok C., Baraco P., Oubaaz A., Morax S. Intraocular high pressure in thyroid-associated orbitopathy: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and management. Three case reports // J Fr Ophthalmol., 2002, V. 25, № 1, p. 15-22.
11. Birrell G., Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? // Archives of Disease in Childhood. 2004, V 89, p. 745-750.
12. Brewitt H., Zierhut M. Trockenes Auge // Heidelberg. Kaden, 2001. 214 S.
13. Cakir M. Euthyroid Graves' ophthalmopathy with negative autoantibodies // J Natl Med Assoc. 2005, V 97, N 11, p. 1547-1549.
14. Cawood T., Moriarty P., O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease // BMJ, 2004. V 329, № 7462, p. 385-390.
15. Cmelo J., Chynoransky M., Podobova M., Benejova Z., Blaskova J., Ferkova S., Farkasova B., Kalafutova I., Kramplova K., Lackova A., Malacka D., Micevova K., Olahova S., Petrakova E., Podobova M., Prokesova D., Rybar, Ruzinakova S., Smoradkova A., Ateklac J., Valaskova T., Veres I. Epidemiology of the endocrine orbitopathy // Cesk Slov Oftalmol., 2006, V. 62, № 6. p. 373-380.
16. Cockerham K.P., Kennerdell J.S. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View. // Br. J. Ophthalmol., 2002; V. 86, p. 102-107.
17. Durairaj V.D. Clinical perspectives of thyroid eye disease // Am J Med., 2006, V. 119, № 12, p. 1027-1028.
18. Durairaj V.D., Bartley G.B., Garrity J.A. Clinical features and treatment of graves ophthalmopathy in pediatric patients // Ophthal Plast Reconstr Surg., 2006, V. 22, № 1, p. 7-12.
19. Fung S., Malhotra R., Selva D. Thyroid orbitopathy // Aust Fam Physician., 2003, V. 32, № 8, p. 615-20.
20. Gruters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis // Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999, V. 107, Suppl 5. S. 172-174.
21. Herrick R.S. A subjective approach to the treatment of dry eye syndrome // Lacrimal gland, tear film and dry eye syndromes / Ed. Sullivan D.A. – NY: Plenum Press, 1994, p. 571-576.
22. Kahaly G.J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy // Eur J Endocrinol, 2001, V. 145, № 2, p. 107-18.
23. Kim J.M., LaBree L., Levin L., Feldon S.E. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status // Br J Ophthalmol., 2004, V 88, № 1, p. 72-74.
24. Krassas G.E., Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease-clinical, endocrine and therapeutic aspects // J Pediatr Endocrinol Metab., 2006, V. 19, № 10, p. 1193-1206.
25. Lazarus J.H., McKeag D., Lane C., Baldeschi L., Boboridis K., Dickinson J.A., Hullo A., Kahaly G., Krassas G., Marcocci C., Marino M., Mourits M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Perros P., Pinchera A., Pitz S., Prummel Deceased M.F., Sartini M.S., Wiersinga W.M. Clinical Features of Dys-thyroid Optic Neuropathy: A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Survey // Br J Ophthalmol. 2006 Oct 31.
26. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // Arch. Ophthalmol., 2000, V 118, N 9, p. 1264-1268.
27. Ozawa Y. Edema in endocrine and metabolic diseases // Nippon Rinsho., 2005, V. 63, N 1, p. 85-90.
28. Prummel M.F., Bakker A., Wiersinga W.M., Baldeschi L., Mourits M.P., Kendall-Taylor P., Perros P., Neoh C., Dickinson A.J., Lazarus J.H., Lane C.M., Heufelder A.E., Kahaly G.J., Pitz S., Orgiazzi J., Hullo A., Pinchera A., Marcocci C., Sartini M.S., Rocchi R., Nardi M., Krassas G.E., Halkias A. Clinical study: multicenter study on characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first EUGOGO experience // Europ J Endocrinol, 2003, V. 148, Is. 5, p. 491-495.
29. Sun H., Jiao Q., Tan L., Wang S., Ning G., Zhao Y.J. Thyroid-associated ophthalmopathy: a clinical study of 381 cases // Zhonghua Nei Ke Za Zhi., 2006, V. 45, № 5, p. 400-402.
30. Teshome T., Seyoum B. Graves' thyroid ophthalmopathy in Ethiopian patients // Ethiop Med J., 2001, V. 39, № 1, p. 1-8.
31. Wiersinga W.M. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects // Pediatr Endocrinol Rev., 2004, Suppl. 3, p. 513-517.
32. Wiersinga W.M., Prummel M.F. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy – current understanding // J Clin Endocrinol Metab., 2001, V. 86, p. 501-503.



# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



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

## З Д Р А В О О Х Р А Н Е Н И Е

### 8-12 декабря 2008



#### ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ КОМПЛЕКС «ЭКСПОЦЕНТР»

123100, Россия, Москва,  
Краснопресненская наб., 14  
Тел.: (499) 795-28-72, 795-28-71, 795-39-43  
Факс: (499) 795-25-76  
E-mail: gureeva@expocentr.ru  
www.zdravo-expo.ru  
www.expocentr.ru

Организатор: ЗАО «ЭКСПОЦЕНТР»

при поддержке:

- МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ
- МИНИСТЕРСТВА ПРОМЫШЛЕННОСТИ  
И ТОРГОВЛИ РФ
- РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК



# Исследование ADVANCE: новые возможности предупреждения осложнений СД 2 типа

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

*В последнее время в мой адрес стали поступать письма от эндокринологов, поднимающих вопросы, идентичные тем, которые в этом же отрезке времени задавали слушатели сертификационных циклов. Как отмечают сами врачи, поводом для этого послужили, с одной стороны, завершение крупнейшего исследования ADVANCE, а с другой стороны, события вокруг исследования ACCORD. В связи с этим нам кажется целесообразным ответить на эти вопросы в журнале «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии», т.к. эта публикация может заинтересовать многочисленных читателей.*

**Вопрос.** Есть ли необходимость ужесточения критериев углеводного обмена для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа и не сопряжено ли это со снижением безопасности?

**Ответ.** В силу своего эпидемиологического характера и сосудистых осложнений сахарный диабет стоит в одном ряду с наиболее актуальными проблемами государственной важности. Главными причинами ранней инвалидизации и смерти больных СД являются не прямые последствия этого заболевания, а сосудистые осложнения, возникающие вследствие плохой компенсации заболевания. В эпидемиологических и обсервационных исследованиях были получены данные, свидетельствующие об отсутствии компенсации углеводного обмена у 75% пациентов и, кроме того, имеются многочисленные до-

казательства наличия корреляции между хронически повышенными уровнями глюкозы крови и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В частности, в исследовании UKPDS была продемонстрирована корреляция между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови и риском микрососудистых и макрососудистых осложнений.

**Вопрос.** Исследование ACCORD было приостановлено из-за повышенной смертности в группе интенсивного снижения уровня гликированного гемоглобина. Не говорит ли это против целесообразности интенсивного лечения с целью достижения нормальных показателей углеводного обмена?

**Ответ.** В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) изучались возможности снижения риска сердечно-сосудистых исходов у 10 000 пациентов с сахарным диабетом, наблюдавшихся в среднем в течение 5,6 лет. С этой целью пациенты были разделены на группы для установления эффективности следующих вмешательств в снижении риска основных сердечно-сосудистых событий:

- интенсивный контроль гликемии (целевой уровень HbA1c < 6,0%) против стандартного контроля гликемии (целевой средний уровень HbA1c < 7,5%);
- интенсивная коррекция дислипидемии, по сравнению со стандартным лечением (фенофибрат, либо плацебо в дополнение к стан-

дартной терапии статином);

- интенсивный контроль артериального давления (целевой уровень систолического АД < 120 мм рт. ст.), по сравнению со стандартным контролем АД (< 140 мм рт. ст.).

Проведение исследования ACCORD в группе интенсивного контроля гликемии было остановлено в феврале 2008 года в связи с обнаружением повышенного риска смертности среди пациентов этой группы, по сравнению с группой стандартного гликемического контроля. Все пациенты были переведены в группу стандартного контроля гликемии. В частности, в группе интенсивного контроля гликемии умерло 257 пациентов, тогда как в группе стандартного контроля гликемии – 203 пациента. Это различие в 54 смерти соответствует 3 случаям смерти на каждые 1000 участников в год, с учетом того, что в среднем прошло практически 4 года с начала терапии.

**Вопрос.** В таком случае какая же гипотеза проверялась в исследовании ADVANCE?

**Ответ.** В исследовании ADVANCE проверялась гипотеза о том, что интенсивное медикаментозное лечение, направленное на снижение уровней артериального давления (АД) с помощью Нолипрела, а также снижение уровней глюкозы крови с помощью Диабетона МВ может привести к уменьшению риска развития инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти, а также предупредить или замедлить прогрессирование диабетической нефропатии или ретинопатии. Та-

Интенсивный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + Нолипрел	Стандартный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + Нолипрел
Интенсивный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + плацебо Нолипрела	Стандартный контроль гликемии Стандартная антигипертензивная терапия + плацебо Нолипрела

**Рисунок. Факторный дизайн исследования ADVANCE**

ким образом, цель исследования ADVANCE заключалась в оценке эффективности многофакторного подхода (контроль АД и гликемии) в дополнительном снижении риска развития макрососудистых осложнений и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, уже получающих оптимальное стандартное лечение.

**Вопрос. Чем же тогда отличался дизайн исследования ADVANCE от дизайна ACCORD?**

**Ответ.** Исследование ADVANCE является многоцентровым (215 центров), рандомизированным, контролируемым клиническим исследованием с участием более 11 000 пациентов и периодом наблюдения 5 лет. Хотелось бы отметить, что это исследование было инициировано Комитетом специалистов-исследователей, и организация, проведение, оценка результатов и их представление проводились независимо от спонсоров. Благодаря факторному дизайну 2x2 исследование ADVANCE позволяло независимо оценить благоприятные эффекты двух изучаемых препаратов – Нолипрела и Диабетона МВ. В исследовании ADVANCE Нолипрел или плацебо Нолипрела добавлялись к любой терапии, включавшей другие антигипертензивные препараты (рисунок).

В части исследования с оценкой сахароснижающей терапии пациенты, распределенные на группу с интенсивным контролем гликемии, в качестве основного препарата получали Диабетон МВ. Через 6 недель открытого применения Нолипрела пациенты, удовлетворявшие критериям включения в исследование, проходили рандомизацию на две группы – с продолжением приема Нолипрела либо приемом соответствующего плацебо Ноли-

прела, а также на другие две группы – с интенсивным контролем гликемии, основанным на применении Диабетона МВ, либо стандартным контролем гликемии, основанным на действующих местных терапевтических рекомендациях. Продолжительность наблюдения пациентов в антигипертензивной ветви исследования составила 4,3 года, медиана сахароснижающей ветви – 5 лет.

С точки зрения исходных характеристик оба исследования очень похожи по таким показателям, как число участников, длительность течения диабета, распространенность сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска. Тем не менее в исследовании ACCORD был несколько больше процент лиц с избыточной массой тела (средний ИМТ 32 против 28 кг/м<sup>2</sup> в исследовании ADVANCE), тогда как в исследовании ADVANCE были более старшие по возрасту пациенты, чем в исследовании ACCORD (66 лет и 62 года соответственно). В обоих исследованиях был достигнут средний уровень HbA1c 6,4% (при исходном среднем уровне HbA1c 8,3% в исследовании ACCORD и 7,5% – в исследовании ADVANCE). Но главное различие между этими исследованиями заключалось в применении Диабетона МВ только в группе интенсивного контроля гликемии в исследовании ADVANCE, что позволяет объяснить, по крайней мере частично, более благоприятные результаты в отношении общей смертности.

**Вопрос. Почему Диабетон МВ, а не метформин был выбран для изучения в исследовании ADVANCE?**

**Ответ.** Выбор в пользу Диабетона МВ был сделан из-за случаев непереносимости метформина и наличия противопоказаний к нему

(около 30%). Подобные ограничения для Диабетона МВ не характерны, в связи с чем он может широко назначаться пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 20 мл/мин), а также пациентам с сердечной недостаточностью.

Диабетон МВ стал основой для лечения пациентов, распределенных в группу интенсивного контроля гликемии в исследовании ADVANCE.

По ряду дополнительных причин Диабетон МВ мог считаться наилучшим кандидатом для этого фундаментального исследования, ибо:

во-первых, Диабетон МВ представляет собой современный стандарт терапии первого ряда для пациентов СД 2 типа;

во-вторых, Диабетон МВ обеспечивает прямое превентивное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное главным образом с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и уменьшению выработки свободных радикалов кислорода. Это уникальное свойство препарата вносит существенный вклад в объяснение того, почему Диабетон МВ способен ослаблять прогрессирование атеросклеротических бляшек в сонных артериях и уменьшать массу левого желудочка сердца у пациентов СД 2 типа.

Все эти наблюдения объясняют более высокую эффективность Диабетона МВ в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и выживаемости у пациентов с СД 2 типа, по сравнению с другими производными сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, толбутамид).

Кроме того, в настоящее время Диабетон МВ общепризнанно считается самым безопасным производным сульфонилмочевины среди

препаратов данного класса.

**Вопрос. В какой дозе назначался Диабетон МВ в исследовании ADVANCE?**

**Ответ.** Согласно протоколу, пациенты, рандомизированные на группы с интенсивным контролем гликемии, должны были получать Диабетон МВ в дозе от 1 до 4 таблеток в сутки во время завтрака. Титрацию осуществляли в зависимости от уровня HbA1c:

- при уровне HbA1c  $\leq$  6,5% коррекции лечения не требовалось;
- при уровне HbA1c 6,5-7,5% рекомендовалось продолжить лечение или увеличить дозу препарата;
- при уровне HbA1c  $\geq$  7,5%: рекомендовалось увеличить дозу препарата и/или добавить другие сахароснижающие средства (разрешалось применение сахароснижающих препаратов любых других классов, за исключением производных сульфонилмочевины). На момент завершения исследования 70% пациентов в группе интенсивного контроля гликемии получали Диабетон МВ в дозе 4 таблетки во время завтрака при достигнутом среднем уровне HbA1c в группе интенсивного контроля в 6,5%.

**Вопрос. Считаете ли Вы, что благоприятные эффекты лечения в исследовании ADVANCE связаны с применением Диабетона МВ?**

**Ответ.** Да, поскольку Диабетон МВ систематически назначался в качестве основного препарата для лечения диабета в группе пациентов с интенсивным контролем гликемии. Это аналогично применению метформина в исследовании UKPDS в качестве основного противодиабетического препарата в группе пациентов с ожирением.

**Вопрос. Играет ли Диабетон МВ специфическую роль в снижении риска развития нефропатии у пациентов в группе интенсивного контроля гликемии?**

**Ответ.** Известный факт, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе нефропатии при сахарном диабете. В то же время, в исследованиях *in vitro*, а также *in vivo* было продемонстрировано наличие у Диабетона МВ независимого от сахароснижающего эф-

фекта антиоксидантного действия. Таким образом, можно утверждать, что Диабетон МВ, назначавшийся в качестве базового препарата для лечения пациентов в группе интенсивного контроля гликемии, является основным фактором снижения риска развития и прогрессирования нефропатии главным образом благодаря уникальному антиоксидантному действию.

**Вопрос. Была ли подтверждена польза интенсивного контроля гликемии в снижении риска нефропатии в каких-либо других крупномасштабных исследованиях?**

**Ответ.** Нет, ни в одном другом исследовании до сих пор не была продемонстрирована польза интенсивного контроля гликемии в снижении риска развития нефропатии у пациентов сахарным диабетом 2 типа через 5 лет лечения.

Впервые в столь масштабном исследовании, как ADVANCE, достигнуто снижение риска развития или прогрессирования диабетической нефропатии на 21%, а предотвращение поражения почек у пациентов с диабетом – исключительно важная задача в плане борьбы с основными осложнениями этого заболевания. По мнению главного руководителя исследования ADVANCE профессора Джона Чалмерса, почечные осложнения связаны с крайне неблагоприятными последствиями, со временем они приводят к потребности в диализе или трансплантации и в конечном счете к смерти пациента. Кроме того, они являются одним из значимых маркеров других опасных состояний при диабете. Обнаружение белка в моче и развитие нефропатии является указанием на то, что пациент с диабетом может умереть от инсульта или инфаркта миокарда. И, в заключение, лечение почечных осложнений очень затратное.

**Вопрос. Является ли контроль АД более значимым, по сравнению с контролем гликемии?**

**Ответ.** Необходимо отметить равноценное значение обоих факторов в развитии макрососудистых

осложнений. Однако, можно сказать, что благоприятные эффекты управления АД реализуются быстро, уже на краткосрочном этапе, в то время как нормализация уровня гликемии благоприятно сказывается на отдаленном прогнозе.

**Вопрос. Как повлияют результаты исследования ADVANCE на международные рекомендации?**

**Ответ.** Результаты исследования ADVANCE должны найти отражение в соответствующих терапевтических руководствах в качестве следующих рекомендаций:

- достижение целевого уровня HbA1c 6,5%;
- применение Диабетона МВ в качестве базового препарата (т.е. в качестве препарата первого или второго ряда) в составе любой стратегии лечения диабета, независимо от стадии и степени тяжести заболевания.

**Вопрос. Почему исследование ADVANCE не продемонстрировало значимого влияния терапии на риск макрососудистых событий?**

**Ответ.** Необходимо отметить, что в современной популяции диабетиков довольно высокий уровень лечения, поэтому частота основных макрососудистых событий в целом оказалась меньше, чем предполагалось и было необходимо для выявления статистически достоверного эффекта терапии: 2,2% против ожидавшихся 3%. При этом в исследовании достигнута очевидная положительная тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности, которая составила 12%. Кривые макрососудистых событий в группах стандартного и интенсивного гликемического контроля начали расходиться к концу 4го года терапии, что представляется логичным, исходя из понимания природы заболевания: СД – хроническое заболевание, выявлению которого предшествуют годами существующая инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, поэтому и требуется более длительный период наблюдения для



оценки положительного эффекта контроля гликемии на сердечно-сосудистый риск.

**Вопрос.** Действительно ли польза интенсивного контроля гликемии перевешивает связанные с ним риски, такие как повышение частоты серьезных эпизодов гипогликемии?

**Ответ.** Безусловно, да. Но здесь принципиальное значение приобретает выбранная терапия. В исследовании ADVANCE у пациентов в группе интенсивного контроля гликемии серьезные эпизоды гипогликемии развивались редко, и ни один из эпизодов гипогликемии не приводил к летальному исходу. Стратегия интенсивного контроля диабета, основанная на применении Диабетона МВ, сопровождалась в 4 раза более низкой частотой развития эпизодов тяжелой гипогликемии, чем в исследовании UKPDS, хотя достигнутый при этом уровень HbA1c (6,5%) был значительно меньше, чем в исследовании UKPDS (7%).

**Вопрос.** Частота применения инсулина диабетиками в группе интенсивного контроля гликемии была довольно высокой, тогда можно ли независимо оценить благоприятные эффекты Диабетона МВ и инсулина?

**Ответ.** Диабетон МВ значительно более часто применялся в группе интенсивного контроля гликемии (у 90% пациентов, против 41% пациентов, получавших инсулин), и в то же время он практически не использовался в группе стандартного лечения (2% против 24% пациентов, получавших инсулин). Таким образом, можно утверждать о преобладающем вкладе Диабетона МВ в развитие благоприятных эффектов, наблюдавшихся в группе интенсивного контроля гликемии. Более того, в соответствии с протоколом, Диабетон МВ был единственным препаратом, который назначался сразу же после рандомизации пациентов, в то время, как инсулин добавляли в ходе исследования лишь тем, у которых уровень

HbA1c, несмотря на максимальные дозы пероральной терапии, оставался более 6,5%.

Таким образом, результаты исследования ADVANCE демонстрируют, что стратегия интенсивного гликемического контроля, основанная на применении Диабетона МВ, обеспечивает эффективный и безопасный контроль гликемии с достижением среднего уровня HbA1c 6,5% и защищает пациентов от развития тяжелых осложнений диабета: снижение риска комбинированной конечной точки, включавшей основные макро- и микрососудистые осложнения на 10%. Причем защитный эффект особенно выражен в отношении развития патологии почек (снижение риска нефропатии на 21%, риска развития макроальбуминурии на 30%). **Результаты исследования ADVANCE позволяют рассматривать Диабетон МВ как основу терапии для большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа.** 

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ, КОТОРОЙ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ

# ДИАБЕТОН® МВ

**Иновационный препарат сульфонилмочевины с однократным суточным приемом, созданный на основе гидрофильного матрикса**

- ✓ **Высокая  $\beta$ -клеточная селективность**
- ✓ **Эффективный метаболический контроль**
- ✓ **Дополнительные гемоваскулярные свойства**

**Всестороннее метаболическое и сосудистое лечение сахарного диабета 2 типа**

Рег. номер П № 011940/01 от 26.01.2005



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

**2-4 таблетки\***

**во время завтрака**

\*для большинства пациентов

И.А. СТРОКОВ,  
К.И. СТРОКОВ,  
А.С. АМЕТОВ,  
Л.Т. АХМЕТЖАНОВА  
ММА им. И.М.Сеченова,  
РМАПО, Москва

# Таблетированная форма α-липоевой кислоты в лечении диабетической полиневропатии

*Дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН) – самый распространенный вариант диабетической невропатии, который выявляется в России более чем у 50% больных сахарным диабетом (СД), что определяет внимание к этому позднему осложнению СД со стороны эндокринологов и неврологов (1, 4).*

**Н**еуклонная гибель волокон периферических нервов при плохом контроле СД приводит к нарушениям чувствительности, в первую очередь болевой, температурной и вибрационной, развитию слабости мышц стопы и голени, снижению рефлексов и развитием на поздних стадиях заболевания язв стоп и пальцев (6). Известно, что основная масса не травматических ампутаций конечностей связана с диабетической стопой. Поражение соматических и автономных нервных волокон с развитием болевого синдрома, двигательного дефекта, ортостатической гипотонии у больных с ДПН сопровождается снижением трудоспособности, ухудшением качества жизни и увеличением смертности.

Диагностика ДПН базируется на выявлении позитивной невро-

патической симптоматики (боли, жжения, онемения, парестезий), негативной невропатической симптоматики, т.е. неврологического дефицита (снижение чувствительности, рефлексов, силы мышц), результатах электромиографического исследования (амплитуда потенциалов и скорость проведения возбуждения при стимуляции чувствительных и двигательных нервов) и выявлении нарушений variability сердечного ритма (исследование R-R интервалов). При этом следует учитывать, что неприятные ощущения больных (позитивная невропатическая симптоматика) не отражают степень поражения периферических нервов. У некоторых больных с выраженным неврологическим дефицитом и изменениями при электрофизиологическом обследовании позитивной невропатической симптоматики может вообще не быть.

Основной причиной развития поражения периферических нервов является гипергликемия, причем, хотя многие исследователи считают, что она должна быть длительной для формирования ДПН, уменьшение содержания тонких волокон при биопсии кожи выявляется уже на стадии нару-

шения толерантности к глюкозе. По современным представлениям, ведущим механизмом поражения волокон периферических нервов и других клеточных структур (клетки сетчатки, почек, эндотелия, нейроны головного мозга) является воздействие оксидативного стресса, который связан с большим количеством свободных радикалов, образующихся при гипергликемии и слабостью антиоксидантной защитной системы организма больных СД, что приводит не только к развитию патологии клеток, но и к нарушению обмена глюкозы (12, 18). Нарушение функции митохондрий из-за действия супероксида с активацией особых полимераз (PARP), реагирующих на разрушение митохондриальной ДНК, блокирует нормальную утилизацию глюкозы, что в определенной степени подтверждается ассоциацией сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной супероксиддисмутазы и гена PARP (2, 23, 29). При исследовании состояния при СД сосудов микроциркуляторного русла, в том числе эндоневральных, выявляется утолщение их стенок, реологические нарушения (снижение скорости кровотока, обеднение кровонаполнения сосудов с прерывистым кровотоком, большое число сладж-феноменов, нарушение проницаемости стенок сосудов с экстравазацией плазмы). На этом фоне при биопсии икроного нерва у больных СД выявляется гибель нервных волокон, что и определяет появление

**Исследование биодоступности препарата Тиоктацид БВ на здоровых добровольцах показало, что при его применении значительно уменьшается индивидуальная и групповая вариабельность максимально достигаемой концентрации препарата в плазме и времени ее достижения.**

позитивной и негативной невропатической симптоматики.

Первый вопрос, на который следует ответить при рассмотрении возможности лечения ДПН: возможно ли предотвратить или вызвать обратное развитие ДПН в условиях хорошего контроля СД? Интенсивная терапия инсулином больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, но не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики ДПН (31, 32). В обзоре проспективных исследований влияния уровня гликемии на ДПН подчеркнуто, что длительное поддержание нормогликемии у больных СД способно улучшить функцию соматических и автономных нервов, но не приводит к исчезновению ДПН (33). В эксперименте показано, что ликвидация СД после длительного периода его существования не предотвращает развитие ДПН, что названо феноменом «гипергликемической памяти». В этой связи следует понимать, что хороший контроль СД с достижением целевых цифр тощаковой, постпрандиальной гипергликемии и гликолизированного гемоглобина очень важен, но необходимо предпринимать дополнительные фармакологические воздействия, направленные на профилактику и лечение ДПН.

Знания о патогенезе выдвигают на первое место в лечении ДПН антиоксидантную терапию, т.е. препараты, способные уменьшать оксидативный стресс, действующие на основное звено патогенеза поражения периферических нервов при СД. Наиболее широко применяется с этой целью альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) (37). Вместе с супероксиддисмутазой, каталазой и глутатионом, АЛК относится к естественным антиоксидантам (24, 26). АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет ее возможность проникать через клеточные мембраны в цитоплазму, накапливаться там и обеспечивать антиоксидантную защиту клеток от оксидативного

стресса (24). Механизмы действия АЛК позволяют использовать ее для лечения многих заболеваний, например отравлений металлами и грибами, неалкогольного и алкогольного стеатогепатита, алкогольной полиневропатии (5, 9).

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДПН – улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов (8, 11, 17, 22, 25, 28).

Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует от 27 до 55%, а максимальная концентрация достигается через 40-90 минут. При исследовании фармакокинетики АЛК у здоровых добровольцев и больных СД показана линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой препарата в диапазоне от 200 до 600 мг (19). Из плазмы АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата, через 24 часа в плазме не остается АЛК. При приеме таблеток у больных СД концентрация АЛК оказалась выше на 30-40%, чем у здоровых людей. Показано, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличивать время до пика концентрации (16), поэтому таблетки АЛК следует принимать сразу после сна за 30-45 минут до приема пищи (19). Состояние печени не влияет на фармакокинетику АЛК у больных СД 2 типа. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами, например, глибенкламидом и акарбозой (15). АЛК подвергается β-окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов.

Существенные преимущества при использовании для лечения больных с ДПН имеет таблетированный препарат Thiocacid®HR. HR

(High Release) переводится на русский язык обычно как «быстрое высвобождение», поэтому в торговой сети препарат значится как Тиоктацид БВ. Исследование биодоступности препарата Тиоктацид БВ на здоровых добровольцах показало, что при его применении значительно уменьшается индивидуальная и групповая вариабельность максимально достигаемой concentra-

Препарат Тиоктацид БВ может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома диабетической стопы.

ции препарата в плазме и времени ее достижения (21). Исследования в отдельных странах и международное исследование показали, что максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее при приеме Тиоктацида БВ по сравнению с другими таблетированными препаратами тиоктовой кислоты. Новые свойства Тиоктацида БВ были достигнуты за счет изменения покрытия и замены некоторых вспомогательных компонентов активной части таблетки. В Германии в 2000 году A. Fuß исследовал эффективность Тиоктацида БВ у больных с симптомной ДПН, не ответивших на лечение стандартной таблетированной формой АЛК, и отметил у них уменьшение положительной и негативной невропатической симптоматики (14). С. Подачина показала аналогичные данные в докладе в 2007 году на «Neurodiab», подчеркнув лучшую эффективность Тиоктацида БВ.

С 1993 года по настоящее время с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование) проведено изучение эффектив-





ности внутривенного введения АЛК в нескольких работах ALADIN I (Германия), ALADIN III (Германия), SYDNEY (Россия), NATAN II (Международное – США, Канада, Европа) (10, 37, 38, 39). Основным критерием оценки выраженности ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 часов основных позитивных невропатических симптомов, таких, как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии (7). Было показано дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной, т.к. доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Стандартный метод оценки эффективности и сроки введения АЛК в этих четырех исследованиях позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо (34). Выявлен достоверно лучший эффект АЛК при оценке динамики баллов по шкале TSS в сравнении с плацебо ( $p < 0,05$ ). Снижение баллов по шкале TSS более чем вдвое было у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Мета-анализ динамики шкалы NIS (Neuropathy Symptom Score – шкала невропатических симптомов, т.е. шкала неврологического дефицита) проводился только для 3 исследований, т.к. в исследовании ALADIN I шкала NIS не использовалась. Результаты мета-анализа

свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, внутривенным введением альфа-липоевой кислоты. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14-15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала) АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях АЛК не следует забывать о необходимости затемнения емкости с раствором, так как АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором АЛК фольгой. Наблюдение за больными, получившими полный курс инфузий АЛК в течение трех недель, показало, что уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) достоверно сохраняется в течение 6 месяцев (30).

Рассматривая вопрос о лечении АЛК диабетической полиневропатии необходимо учитывать, что

внутривенное введение препарата возможно далеко не у всех больных с СД 2 типа из-за плохого состояния вен. Многие больные отказываются от внутривенного введения АЛК, другие получают неполноценный курс лечения в виде 5-10 инфузий, что не эффективно, из-за негативного отношения к внутривенному введению каких-либо препаратов. Наконец, некоторые больные не имеют возможности провести внутривенный курс лечения АЛК в больничных или амбулаторных условиях. Существует опасность местных реакций при введении препарата в вену в виде болевых ощущений или развития флебита, хотя она менее выражена у Тиоктацида, чем у других препаратов. Наконец, бывает необходимость длительного введения препарата у больных с плохим контролем СД, при наличии тяжелой ДПН или при применении АЛК с профилактическими целями. Последний аспект особенно важен, так как проблема использования лечения АЛК для профилактики развития или прогрессирования ДПН несомненно актуальна. В связи с этим должна быть тщательно изучена возможность применения с самого начала курса лечения таблетированной формы АЛК.

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к 1988 году, когда было проведено двойное слепое исследование влияния перорального приема 600 мг АЛК в течение 84 дней у 35 больных СД с оценкой неврологического статуса и ЭМГ-показателей (20). Не было отмечено положительного эффекта по сравнению с группой больных СД, получавших витаминные группы В. Дизайн исследования нельзя считать адекватным, так как в настоящее время известно, что тиамин, активируя транскетолазу, может патогенетически влиять на течение ДПН, улучшая состояние больных, поэтому применять его в группе контроля было нецелесообразно (13).

Исследования фармакокинетики АЛК показали, что при пероральном приеме Тиоктацида в дозе



**Исследования в отдельных странах и международное исследование показали, что максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее при приеме Тиоктацида БВ по сравнению с другими таблетированными препаратами тиоктовой кислоты. Новые свойства Тиоктацида БВ были достигнуты за счет изменения покрытия и замены некоторых вспомогательных компонентов активной части таблетки.**

# Тиоктацид®

$\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота



## Чувствуя ЖИЗНЬ...

**Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии**

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль  $\alpha$ -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

**Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:**

- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой

 **PLIVA**  
Компания в составе Барт Групп

ООО «ПЛИВА РУС»  
117418, Москва, Новочеремушкинская ул., дом 61  
Тел./факс: (495) 937-23-21  
<http://www.pliva.ru>, E-mail: [moscow@pliva.ru](mailto:moscow@pliva.ru)

 VIATRIS

На правах рекламы

1800 мг концентрация препарата в плазме была аналогична определяемой при внутривенном введении 600 мг тиоктовой кислоты (15). В этой связи в исследовании Oral Pilot (ORPIL) Study, результаты которого опубликованы в 1999 году, доза АЛК при приеме в виде таблеток была выбрана не случайно. Проведено изучение эффективности приема в течение 3 недель таблеток Тиоктацида БВ в дозе 600 мг, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1800 мг) в группе из 12 больных СД типа 2 с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов (47). Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ( $p = 0,021$ ). Счет по шкале NDS (Neuropathy Disability Score) достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,025$ ). Болевые симптомы, одни из основных при ДПН, оцениваемые по болевой шкале НРАЛ (Humburg Pain Adjective List), уменьшились на 60% в группе больных, получавших АЛК, и только на 29% в группе пациентов, получавших плацебо. Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось (27). Результаты исследования показали, что при необходимости лечение ДПН можно начинать не с внутривенного введения препаратов, а с приема таблеток в виде короткого курса, и это приведет к существенному уменьшению позитивной и негативной невропатической симптоматики. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет оценку достоверности при статистической обработке.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью ле-

чения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II (37). Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 и 2 типов: одна группа ( $n = 18$ ) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая ( $n = 27$ ) – в дозе 600 мг один раз в день, третья группа ( $n=20$ ) получала таблетки плацебо. ЭМГ-тестирование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n.suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Потенциал действия *n.suralis* достоверно увеличился только в группе больных получавших 600 мг АЛК ( $p < 0,05$ ), а СРВ по двигательному *n.tibialis* достоверно возросло по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS. Полученные результаты свидетельствовали о потенциальной способности таблеток АЛК задерживать прогрессирование ДПН и улучшать состояние больных.

При ДПН поражаются не только соматические волокна, обеспечивающие чувствительность и движение, но и автономные, преимущественно симпатические волокна. Поражение автономных волокон, иннервирующих сердце, в 5 раз увеличивает риск смертности и возможно объясняет случаи внезапной смерти больных СД. Способность препарата улучшать функцию автономных волокон важна при оценке его эффективности при ДПН. В исследовании Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie (DEKAN) у 73 больных СД типа 2 с нарушением variability сердечного ритма использовали для лечения либо Тиоктацид БВ в таблетках (200 мг 4 раза в день, сум-

марная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Проведен анализ динамики на фоне лечения variability сердечного ритма в покое, при дыхании и при суточном мониторинге ЭКГ (спектр мощности высоких и низких частот). Выявлено достоверное увеличение variability сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась (38). Таким образом, показано, что хорошо переносимая пациентами доза АЛК в 800 мг при приеме препарата в виде таблеток способна улучшить автономную кардиоиннервацию.

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2 типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ( $n = 167$ ) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа ( $n = 174$ ) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 месяцев. Третья группа ( $n = 168$ ) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 месяцев между 1 и 3 группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев (30). Таким образом, назначение после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении. Вместе с тем вопрос о целесообразности дальнейшего приема АЛК в таблетированной форме остается открытым, так как не проведено исследования в течение полугода после курса инфузий динамики негативной невропатической симптоматики (сила мышц, рефлексы,

**Основной причиной развития поражения периферических нервов является гипергликемия, причем, хотя многие исследователи считают, что она должна быть длительной для формирования ДПН, уменьшение содержания тонких волокон при биопсии кожи выявляется уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.**



состояние чувствительности различных модальностей) и электромиографических показателей. В этой связи можно считать обоснованным предложение по приему после окончания курса инфузий в течение 2-3 месяцев таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200-1800 мг) в виде таблеток, судя по результатам исследования «Сидней 2», не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании «Sydney 2» принимали участие 181 пациент из 5 эндокринологических и неврологических медицинских центров России и Израиля, которые получали Тиоктацид БВ один раз в день 600 мг (45 больных), 1200 мг (47 больных) и 1800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 недель после получения в течение одной недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) (36). Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), на 4,5 баллов (48%) во 2 группе и 4,7 баллов (52%) в 3 группе. В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск / улучшение.

Данное исследование по дизайну напоминало исследование «ORPIL», но отличалось по режиму приема дозы 1800 мг АЛК. В исследовании «ORPIL» препарат назначался по 600 мг 3 раза в день, а в исследовании «Sydney 2» вся доза принималась однократно утром. Такая разница в дизайне исследования ставит несколько вопросов. Достижимая концентрация АЛК в

плазме при приеме 1800 мг однократно должна быть выше, чем при приеме 600 мг три раза в день, однако и элиминация АЛК из плазмы при однократном приеме должна происходить быстрее. Что лучше? Быстрое достижение высокой концентрации или длительное поддержание ее в течение дня при трехкратном приеме. Известно, что при приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 600 мг и терялась при приеме более высоких доз. Вовсе не факт, что при приеме 600 мг и 1800 мг Тиоктацида БВ была очень существенная разница в концентрации препарата в крови. При приеме таблетированной формы в дозе 200 мг АЛК быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40-90 минут, причем концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик, а что происходит при использовании таблетированной формы в дозе 1800 мг точно неизвестно. Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует по данным разных авторов от 27 до 55% и АЛК быстро элиминирует из плазмы. Как при внутривенном введении, так и при приеме таблеток, через 24 часа в плазме не остается АЛК. Из плазмы АЛК поступает в ткани, где аккумулируется. В этой связи профиль кинетики АЛК в плазме не коррелирует с профилем кинетики препарата в тканях. Может быть, полученные результаты в исследовании «Сидней 2» связаны именно с однократным приемом Тиоктацида БВ и именно это привело к отсутствию различия в клиническом эффекте дозы 600 мг и 1800 мг. На определенные размышления в этой связи наводят результаты оценки эффективности внутривенного введения Тиоктацида в исследовании «ALADIN 1», когда не было получено различия в клиническом действии дозы 600 мг и 1200 мг. Интересными в связи с этим представляются выводы из открытого исследования, в котором сравнивались клинические эффекты дозы 600 мг и 1800 мг (прием по

600 мг три раза в день) в двух группах по 15 больных с СД и ДПН (3). По мнению авторов клинический эффект развивается значительно раньше при использовании дозы 1800 мг Тиоктацида БВ.

В исследовании «Nathan-1» попытались ответить на еще один крайне важный нерешенный вопрос. Уменьшение позитивной

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДПН – улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов.

и негативной невропатической симптоматики при использовании Тиоктацида БВ сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способен ли Тиоктацид БВ замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании «Nathan-1» 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг Тиоктацида БВ или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NIS LL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NISLL+7 score), согласно разработкам P.J. Dyck из клиники Mayo (40). Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения. Таким образом, препарат Тиоктацид БВ может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной




терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома диабетической стопы.

Побочные эффекты АЛК обычно не являются тяжелыми, и их частота дозозависима. В исследовании «Сидней 2» побочные явления (тошнота, диарея и головокружение), наиболее часто – тошнота, отмечены при дозе АЛК 600 мг в 13%

случаев, при дозе 1200 мг в 21% случаев и при дозе 1800 мг – 48%. При внутривенном введении АЛК в исследовании «ALADIN» побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозировке 1200 мг (32,6%), чем при дозировке 600 мг (19,8%) и введении плацебо (20,7%). Показано, что прием таблеток Тиоктацида БВ в дозе 1800 мг не увеличивает риск

прогрессирования ретинопатии при лечении ДПН.

Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные об эффективности приема таблетированной формы АЛК позволяют считать, что клиническое улучшение состояния больных с ДПН при лечении таблетками Тиоктацид БВ является доказанным. 

## Литература

- Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести. 2001; Т. 6, № 1: 35-40.
- Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // Молекулярная биология. 2003; № 3: 345-348.
- Комелягина Е., Волковой А., Мыскина Н. и др. Сравнительная оценка эффективности различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // Фарматека. 2006; № 17: 81-86.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия // М.: Медицина, 2000. – 130 с.
- Скляр И.А., Воробьева О.В., Шаряпова Р.Б. и др. Тиоктацид в лечении алкогольной полиневропатии // Лечение нервных болезней. 2001. Т. 2, № 2: 39-41.
- Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Русский медицинский журнал. 1998; № 12: 797-801.
- Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2000; № 5: 14-19.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. эксперимент биол. и мед. 2000; Т. 130; № 10: 437-441.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Григорьев П.Я. и др. Роль альфа-липоевой кислоты в терапии метаболических заболеваний печени // Фарматека – 2005. Т. 99, № 3: 25-29.
- Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid // Diabetes Care. 2003; Vol. 26, № 3: 770-776
- Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic Biol Med. 1999; Vol. 22: 1495-1500.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001; Vol. 414: 813-820.
- Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. 1997; Vol. 46 (Suppl. 2) : 31-37.
- Fuß A. Der Kassenarzt // 2000; Vol. 15: 44-45.
- Gleiter C.H., Schreeb K.H., Freudenthaler S. et al. Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose // Br J Clin Pharmacol. 1999; Vol. 48: 819-825.
- Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R. et al. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic enantiomers // Eur J Clin Pharmacol. 1996; Vol. 50: 513-514.
- Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of  $\alpha$ -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc Res. 1999; Vol. 58: 28-34.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nature Med. 2003; Vol. 9: 1-6.
- Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid // In book "Lipoic acid in health and disease" (Eds. Fuchs J., Packer L., Zimmer G) – Marcel Dekker Inc N-Y – 1997 – P. 337-360.
- Jorg J., Metz F., Scharafinski H. Zur medikamentösen Behandlung der diabetischen polyneuropathie mit der  $\alpha$ -liponsäure oder vitamin B-Preparaten // Nervenarzt. 1988; Vol. 9: 36-44.
- MMW-SPECIAL, Münch.med.Wschr., 1999, 141, p. 2.
- Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // Diabetes Care -1995; Vol. 18: 1160-1167.
- Nosikov V.V., Strokov I.A., Nikitin A.G. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // In book of abstr. 14th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB) – Regensburg, Germany – 2004 – P. 138.
- Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic Biol Med. 1995; Vol. 19: 227-250.
- Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // Horm Metab Res. 1999; Vol. 31: 632-635.
- Reed L.J. Multienzyme complex // Acc Chem Res, 1974, Vol. 7: 40-46.
- Ruhnau K.-J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant, thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid), in symptomatic diabetic polyneuropathy // Diabetic Med. 1999; Vol. 16: 1040-1043.
- Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // Diabetes. 2000; Vol. 49: 1006-1015.
- Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // Acta Diabetol. 2003; Vol. 40: 375-379.
- Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFGS and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2-5 – 2004 – P. 195.
- The Diabetes Control and Complication Trial 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: 977-986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. 1998; Vol. 352: 837-853.
- Ziegler D. Glycemic control // In «Textbook of diabetic neuropathy». Ed. Gries F.A. et al. Thieme. 2003. P. 91-96.
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // Treat Endocrinol. 2004, Vol. 3: 1-17.
- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care – 2008; Vol. 31: 255-261.
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // Diabetes Care – 2006; Vol. 29: 2365-2370.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004; Vol. 21: 114-121.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.  $\alpha$ -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol Diabetes. 1999; Vol. 107: 421-430.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995; Vol. 38: 1425-1433.
- Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial // Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22-26 June, 2007.

# КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ НА 2009 ГОД

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

## I полугодие

- 21 января** **Современные возможности диагностики и лечения бронхолёгочных заболеваний**  
Руководитель: профессор **В.Е. Ноников**, главный пульмонолог ГМУ УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГУ ЦКБП УД Президента РФ
- 1 февраля** **Неврология**  
Руководитель: профессор **В.И. Шмырев**, главный невролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ
- 28 февраля** **Гинекология**  
Руководитель: профессор **В.Н. Прилепская**, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ГУ НЦАГиП РАМН
- 11 марта** **Онкология**  
Руководитель: академик РАН и РАМН **М.И. Давыдов**, президент РАМН, главный онколог ГМУ УДП РФ, директор Центра онкологии им.Блохина
- 25 марта** **Болезни уха, горла, носа**  
Руководители: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезнью уха, горла и носа Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова; член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор **Г.З. Пискунов**, заведующий курсом оториноларингологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ
- 18 апреля** **Аллергология**  
Руководитель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАПО Росздрава
- 22 апреля** **Психиатрия**  
Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор НЦПЗ РАМН
- 13 мая** **Флебология. Школа**  
Руководитель: профессор **В.Ю. Богачев**, Исполнительный директор Ассоциации флебологов
- 27 мая** **Кардиология. Школа**  
Руководители: профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ; профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ
- 3 июня** **Гинекология**  
Руководители: профессор **В.П. Сметник**, руководитель отделения эндокринологической гинекологии ГУ НЦАГиП РАМН; профессор **В.Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе ГУ НЦАГиП РАМН, профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ
- 17 июня** **Химиотерапия**  
Руководитель: профессор **В.Е. Ноников**, главный пульмонолог ГМУ УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГУ ЦКБП УД Президента РФ



А.М. МКРТУМЯН,  
С.В. ПОДАЧИНА  
МГМСУ

# Коррекция анемии при диабетической нефропатии

*Конец XX и начало XXI века знаменуются бурным ростом числа заболеваний, в основе которых лежит нарушение метаболических процессов (синдром инсулинорезистентности, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, подагра и многие другие). Причин для эпидемии данной группы заболеваний на сегодняшний день известно множество, где ведущими являются генетические и внешние факторы (средовые, экологические, техногенные, стрессовые и др.).*

**Д**остаточно отметить, что распространенность сахарного диабета, в частности типа 2, столь велика, что в декабре 2006 года Генеральная Ассамблея ООН приняла резолюцию, объявляющую диабет международным социально значимым заболеванием (вторым после ВИЧ) (17). Медико-социальную значимость заболеванию придают сосудистые осложнения, проявлениями которых являются кардиоваскулярные, цереброваскулярные заболевания, микроангиопатии в виде нефропатии, ретинопатии и т.д.

Компенсация сахарного диабета и стабильная нормогликемия являются непременным услови-

ем, предупреждающим развитие осложнений диабета (DCCT, 1995). Осложнения сахарного диабета – это структурные и функциональные изменения органов и систем, влияющие на качество жизни больных, работоспособность и приводящие к ранней инвалидизации. Основной причиной органных изменений у больных сахарным диабетом является поражение сосудов и нервных волокон, соответственно васкуляризирующих и иннервирующих данный орган. В условиях хронической гипергликемии и формирующейся глюкозотоксичности происходит активация ряда биохимических процессов, в частности накопление сорбитола в клетках, не ферментативное гликозилирование белков. Накопление сорбитола в клетках эндотелия (Кендыш И.Н., 1985) и нервных клетках способствует истощению запасов миоинозитола, нарушению внутриклеточной осморегуляции, в связи с чем развивается отек ткани и нарушение микроциркуляции (Viberti G., 1990). Продукты необратимого гликозилирования способствуют прогрессированию микро- и макроангиопатий, нарушению чувствительности сосудистой стенки к сосудорасширяющему действию

оксида азота, что в конечном счете приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом выражается в значительном повышении уровня эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора и снижении уровня оксида азота и простоциклина – основных вазодилаторов. Гликозилирование белков форменных элементов крови, снижение активности активатора тканевого плазминогена-1 (tPA 1) способствуют повышению тромбообразования, нарушению пристеночного фибринолиза, избыточной продукции цитокинов с дополнительным повреждающим воздействием на ткани. Кроме того, хроническая гипергликемия приводит к повышению активности протеинкиназы C (ПК-C), фермента регулирующего проницаемость сосудистой стенки. ПК-C повышает активность пролиферативных процессов, активность тканевых факторов роста (1). Ускоряются процессы склерозирования, нарушается внутриорганный гемодинамика. В условиях гипергликемии существенно ускоряются процессы клеточного старения и запрограммированной гибели клеток (апоптоз).

Тяжелым осложнением сахарного диабета является нефропатия, которая является причиной летального исхода у 40% пациентов сахарным диабетом типа 1. Даже при установлении диагноза сахарного диабета типа 2 ХПН определяется у 1% больных. Диабетическое поражение почек впервые описано американскими учеными, патологоанато-

**По безопасности Мирцера сопоставима с другими стимуляторами эритропоэза. В клинических исследованиях частота и характер нежелательных явлений были сходными с другими стимуляторами эритропоэза. В целом переносимость препарата была хорошей, и непредвиденных нежелательных явлений не было.**

мами Киммельстилем и Вильсоном в 1936 году, при исследовании аутопсийного материала больных сахарным диабетом типа 1. Изучение механизмов развития сосудистых осложнений и фармакологические достижения позволили значительно продлить жизнь больных сахарным диабетом, что непременно приведет к росту распространенности диабетических осложнений, в том числе поражений почек. Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у больных сахарным диабетом при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена и имеет прямую зависимость от длительности диабета. Основной структурно-функциональной единицей почки является *нефрон*. Почки здорового человека имеют около 2 млн. нефронов. Нефрон состоит из сосудистого клубочка, капсулы и канальцевого аппарата. Сосудистый клубочек представляет собой капиллярную сеть, где происходит ультрафильтрация плазмы крови. Функция почек весьма многообразна: образование мочи, поддержание определенной концентрации электролитов и других осмоактивных веществ в крови и жидкостях организма, контроль за объемом жидкости в организме, регуляция кислотно-щелочного состояния, выведение продуктов белкового обмена, регуляция артериального давления и, что очень важно, эритропоэз. В почках образуются биологически активные вещества, действующие как локально, так и дистантно на другие органы и системы. К таким веществам относятся ренин, эритропоэтин, гормональная форма вазотина Д, простагландины, кинины.

Частота выявления ДН находится в зависимости от длительности диабета. Эта зависимость более детально изучена у больных с сахарным диабетом типа 1. Первые признаки ДН определяются у больных в первые 2-3 года заболевания (2). Эпидемиология ДН при сахарном диабете типа 2 менее изучена, так как время начала заболевания определить часто невозможно, и, как было отмечено, при постанов-

ке диагноза у части пациентов уже имеются признаки ДН. Кроме того, у больных сахарным диабетом типа 2 имеются сопутствующие заболевания, влияющие на состояние и функцию почек. Согласно классификацией С.Е. Mogensen (1983), диабетическую нефропатию делят на доклиническую и клиническую стадии. Протеинурия – это первый клинический признак патологического процесса в почках. Такие изменения, как гиперфильтрация, гиперперфузия, микроальбуминурия являются скрытыми для рутинных методов исследования. Но, зная о наличии подобных изменений в почках и причинах этих изменений, необходимо оказывать профилактическую помощь и провести дополнительные диагностические исследования. Появление протеинурии свидетельствует о поражении значительного (более 50%) числа клубочкового аппарата и о том, что процесс принял необратимый характер. С этого момента прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации (СКФ) со скоростью 1 мл/мин в месяц (1), что постепенно приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 5-7 лет после появления протеинурии. Протеинурия более 3,5 г/сут может привести к развитию нефротического синдрома. Нефротический синдром у больных сахарным диабетом включает в себя протеинурию, гипоальбуминемию, гиперхолестеринемию и наличие выраженных отеков. Наличие лейкоцитурии и гематурии для ДН не характерно. Протеинурия всегда сопровождается повышением АД и прогрессивным его ростом. По данным Viberti G.C. (1992), с момента появления протеинурии теряется зависимость прогрессирования ДН от гликемии, отсутствует корреляция между СКФ и уровнем HbA1c. На прогрессирование ДН влияют артериальная гипертензия, гиперлипидемия, высокая протеинурия и ранняя манифестация диабета (J.A. Vreugt и соавт. 1996 г.). По данным М.В. Шестаковой, факторами, влияющими на прогрессирование ДН,

у больных СД типа 1 являются: декомпенсация диабета, гипертензия, протеинурия более 2 г/сут, гиперлипидемия, отсутствие систематического антигипертензивного лечения. Стадия протеинурии обязательно сочетается с прогрессированием ретинопатии, автономной и периферической нейропатии, прогрессированием ишемической

Учитывая влияние анемии на прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом и прогрессирование почечной недостаточности, исследования последних лет доказывают необходимость более раннего, додиализного, применения эритропоэтина у больных с почечной недостаточностью.

болезни сердца. Частота ретинопатии у больных с протеинурией достигает 100%. Морфологически выявляется утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, увеличение мезангиального матрикса, который составляет более 30% от объема клубочка, склерозирование более 50% клубочкового аппарата почки, гиалиноз артериол, тубулоинтерстициальный фиброз.

По сути, почка является эндокринным органом, где синтезируется гормон *эритропоэтин*, стимулирующий образование эритроцитов в костном мозге. Недостаточная выработка этого гормона при нарушении функции почек приводит к развитию анемии, требующей заместительной терапии.

Эритропоэтин происходит от греческого erythros – красный + poietikos – создающий; эритропоэзстимулирующий фактор. Гормон имеет гликопротеиновую структуру, стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритропоэтинчувствительной клетки в морфологически распознаваемые эритро-



бласты. Впервые эритропоэтин был обнаружен Карно и Дефландром в 1906 году. В 1974 году комиссией по биохимической номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии и Международного биохимического союза эритропоэтин был включен в список пептидных гормонов, полученных в чистом виде. Эритропоэтин является постоянно действующим физиологическим регулятором эритропоэза. Белковая часть гормона содержит около 340 аминокислот. Содержание эритропоэтина в крови отражает состояние костномозгового кроветворения на стадии нераспознаваемых предшественников эритроцитов. Исследование уровня эритропоэтина в крови открывает возможность более глубокого изучения процессов эритропоэза и его нарушений. Стимулятором синтеза эритропоэтина является снижение напряжения кислорода в тканях. В эксперименте снижение оксигенации почек, вызванное гипоксией, приводит к повышению уровня эритропоэтина в крови. В почках образуется как предшественник эритропоэтина (эритрогенин), который в плазме крови активизируется, соединяясь с плазменным фактором, так и его активная форма. Это, вероятно, объясняет, почему степень поражения почек не всегда коррелирует с выраженностью анемии. Местом образования гормона являются перитубулярные фибробласты интерстиции почек. Эритропоэтин определяется как в корковом веществе почки, так и в мозговом. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что при удалении почки или нарушении ее эндокринной функции эритропоэтинсинтезирующую функцию

может выполнять и печень. В эксперименте на мышцах с угнетенным эритроцитопоэзом было показано, что клеткой-мишенью для эритропоэтина являются морфологически не распознаваемые эритроидные предшественники. Эта клетка была названа эритропоэтин чувствительной клеткой. В норме концентрация эритропоэтина в крови человека составляет 10-50 МЕ/мл. Хронические заболевания почек и прогрессирование почечной недостаточности сопровождаются развитием интерстициального фиброза, и это является основной причиной снижения синтеза эритропоэтина. Кроме того, функциональное снижение эритропоэтина у больных сахарным диабетом может быть обусловлено гипергликемией и непосредственным гликозилированием самого гормона или рецепторов клеток предшественников (10). Диабетическая автономная нейропатия приводит к нарушению иннервации почек и также может быть причиной снижения выработки эритропоэтина с развитием анемии у больных сахарным диабетом. Тяжелое течение ДН часто осложняется анемией в результате снижения синтеза эритропоэтина, что еще более утяжеляет состояние больных сахарным диабетом. М.В. Шестаковой сделаны выводы о более частой встречаемости анемии у больных с сахарным диабетом по сравнению с больными, страдающими патологией почек без сахарного диабета (34.3% и 20.0% соответственно). Также была выявлена зависимость тяжести анемии и снижения СКФ. При выраженном снижении функции почек (СКФ < 30 мл/мин) анемия развивалась у 85,7% больных. Наблюдая за больными с сахарным

диабетом тип 1 и ДН и больными с патологией почек, но без сахарного диабета, исследователи сделали выводы, что анемия встречалась у больных с сахарным диабетом в 2,5 раза чаще, чем у больных без сахарного диабета при умеренном снижении СКФ (60-89 мл/мин). Зарубежные исследования также доказывают зависимость между тяжестью течения ДН и снижением уровня гемоглобина (8). Длительные наблюдения за больными с патологией почек и сахарным диабетом и без него четко свидетельствуют о более раннем развитии анемии у больных сахарным диабетом при схожих патологических процессах в почках (9). D.R. Vosman с соавторами наблюдали больных сахарным диабетом типа 1 и больных с хроническим гломерулонефритом без сахарного диабета. Уровень креатинина и протеинурия в двух группах были сопоставимы, тогда как уровень эритропоэтина у больных сахарным диабетом был значительно ниже по сравнению с больными хроническим гломерулонефритом (10). У больных с ДН и присоединившейся анемией резко ухудшается состояние сердечно-сосудистой системы. Анемия может быть как причиной, так и следствием кардиальной патологии у больных с ДН. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей между заболеванием почек, анемией и сердечно-сосудистой патологией был назван «кардиальный анемический синдром» (15). Анемия является причиной структурных изменений миокарда, развития ИБС и ХСН, ибо снижение оксигенации тканей, повышение сердечного выброса, увеличение частоты сердечных сокращений в результате приводит к развитию гипертрофии левого желудочка. Коррекция анемии приводит к достоверному снижению выраженности гипертрофии у больных на додиализной стадии почечной недостаточности и при проведении гемодиализа (7). Анемия достоверно снижает выживаемость больных и является независимым фактором риска смерти (9). Анемия также является

**Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с ХБП изучалась в четырех исследованиях II фазы и шести исследованиях III фазы. Эти исследования проводились в 369 центрах в Европе, Америке, Азии, Африке, Австралии и Новой Зеландии, где были включены 2700 пациентов, среди которых 1789 получали Мирцеру.**



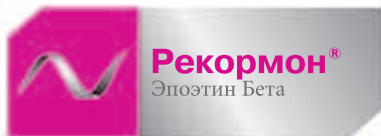


# Рекормон®

## ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ для полноценной жизни



- **Оптimalен** для достижения целевого уровня гемоглобина<sup>1,2</sup>
- **Эффективен** для лечения анемии на всех стадиях ХБП<sup>1,2</sup>
- **Уменьшает** число госпитализаций<sup>3</sup>
- **Улучшает** качество жизни<sup>4</sup>



1. Levin, F. Locatelli, N. Muirhead and E. Ritz. *Nephrol Dial Transplant*; 2005; 20 (Suppl 6): vi1-vi2

2. *Nephrology Dialysis Transplantation. Revised European Best Practice Guidelines, May 2004; (Suppl 2): ii1-ii47*

3. Silverberg DS et al. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-41

4. Ritz E et al. *Am J Kid Dis* 2007; 49: 194-206



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

фактором прогрессирования ДН. Шестакова М.А. и соавторы (2006) показали, что наличие анемии у больных сахарным диабетом типа 1 повышает риск развития ХПН в 3,3 раза, а у больных сахарным диабетом типа 2 – в 5,3 раза. Коррекция анемии препаратами эритропоэтина замедляет прогрессирование ХПН (5). Таким образом, ранняя коррекция анемии является профилактикой прогрессирования патологии сердца и почек у больных сахарным диабетом.

Больным с анемией в результате почечной недостаточности показано лечение эритропоэтином. Современные препараты эритропоэтина – это рекомбинантные человеческие препараты, созданные генно-инженерными технологиями. Для лечения анемии используют эритропоэтин альфа и эритропоэтин бета. Разделение на альфа и бета происходит в зависимости от карбогидратной части, соединенной с гликопротеидом. Широко используется эритропоэтин бета (РЕКОРМОН), который вводят подкожно один раз в неделю. Доза препарата определяется из расчета 60 МЕ/кг массы тела при внутривенном введении или 20 МЕ/кг массы тела при подкожном назначении, но в практике чаще начинают лечение с дозы 2000 МЕ 3 раза в неделю, а далее дозу препарата корректируют индивидуально в зависимости от скорости повышения гемоглобина. Обязательным условием лечения эритропоэтином является прием препаратов железа. В европейских рекомендациях по лечению анемии, при почечной не-

достаточности, эритропоэтин рекомендуется назначать при уровне гемоглобина менее 110 г/л. Целевым уровнем гемоглобина у больных является уровень 120 г/л. При лечении больных эритропоэтином необходимо контролировать функцию почек (СКФ и уровень креатинина крови), артериальное давление. Неэффективность терапии эритропоэтином чаще всего связана с недостатком железа в крови, но могут быть и другие причины, такие, как скрытые кровотечения, туберкулез, гиперпаратиреоз, онкологические заболевания, прием лекарственных препаратов (цитостатики, ингибиторы АПФ, теофиллин). При отсутствии подобного рода причин дозу эритропоэтина повышают вдвое.

Учитывая влияние анемии на прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом и прогрессирование почечной недостаточности, исследования последних лет доказывают необходимость более раннего, додиализного, применения эритропоэтина у больных с почечной недостаточностью. J. Cody и соавт. провели мета-анализ 16 исследований, в которых изучалась эффективность раннего назначения эритропоэтина у пациентов с почечной недостаточностью. Терапия эритропоэтином привела к повышению уровня гемоглобина, удлинению додиализного периода, улучшению общего самочувствия больных и показателей гемодинамики.

Новый препарат – активатор рецепторов эритропоэтина длитель-

ного действия (С.Е.РА – continuous erythropoietin receptor activator) МИРЦЕРА. Механизм действия препарата заключается в длительном воздействии на рецепторы эритропоэтина и оказании стабильного гемопоэтического эффекта (14). По сравнению с эпоэтином бета Мирцера обладает меньшим сродством к рецепторам и медленнее связывается с ними. Благодаря длительному периоду полувыведения и особенностям фармакокинетики, взаимодействия с рецепторами, препарат можно вводить 1 раз в месяц. Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с почечной патологией изучалась в 4 исследованиях II фазы и 6 исследованиях III фазы. Исследования на животных *in vivo* показали, что Мирцера по эффективности превосходит эпоэтин и оказывает более длительное и выраженное стимулирующее действие на эритропоэз. В опытах на мышах однократное подкожное введение Мирцеры в дозе 20 мкг/кг и эпоэтина бета в сопоставимой дозе привело к увеличению среднего числа ретикулоцитов (раннего маркера активации эритропоэза) на 13% и 7,8% соответственно, что свидетельствует о более выраженной эритропоэтической активности Мирцеры. Длительность ответа на Мирцеру примерно в три дня превышало длительность действия эпоэтина. (86). Первые клинические исследования Мирцеры проводились у больных почечной анемией, не получающих ранее стимуляторы эритропоэза и находящихся на лечении перитонеальным диализом (18). В открытом рандомизированном перекрестном исследовании у таких пациентов клиренс Мирцеры после внутривенного и подкожного введения составил 0,49 и 0,90 мл/ч/кг, а средний период полувыведения – 134 и 139 ч., соответственно. Длительность периода полувыведения у больных с хронической болезнью почек была сопоставимой с таковой у здоровых добровольцев, у которых он составлял около 130 часов после внутривенного и подкожного введения (19). В рандо-

**Больным с анемией в результате почечной недостаточности показано лечение эритропоэтином. Современные препараты эритропоэтина – это рекомбинантные человеческие препараты, созданные генно-инженерными технологиями. Для лечения анемии используют эритропоэтин альфа и эритропоэтин бета. Разделение на альфа и бета происходит в зависимости от карбогидратной части, соединенной с гликопротеидом. Широко используется эритропоэтин бета (РЕКОРМОН), который вводят подкожно один раз в неделю.**

мизированном, перекрестном исследовании у диализных больных число ретикулоцитов-маркеров активности эритропоэза, достигало пика через 8 дней после внутривенного и подкожного введения Мирцеры и возвращалось к исходным значениям через 21 день (18). Эти данные показали, что введение Мирцеры один раз в месяц обеспечивает эффективный контроль анемии у больных с ХБП. Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с ХБП изучалась в четырех исследованиях II фазы и шести исследованиях III фазы. Эти исследования проводились в 369 центрах в Европе, Америке, Азии, Африке, Австралии и Новой Зеландии, где были включены 2700 пациентов, среди которых 1789 получали Мирцеру.

Целью исследований II фазы было определение стартовых доз и переносимости Мирцеры, пути и кратность введения. В эти исследования включали пациентов, не получавших ранее стимуляторы эритропоэза. При увеличении дозы было отмечено повышение уровня гемоглобина. Исследования подтвердили переносимость и эффективность стартовой дозы 0,60 мкг/кг один раз в две недели при коррекции анемии у больных с ХБП. (20,21). Все исследования подтвердили безопасность Мирцеры и позволили выбрать оптимальную стартовую дозу и схемы применения препарата у больных с ХБП.

Результаты шести открытых, рандомизированных, многоцентровых исследований III фазы подтвердили безопасность и эффективность подкожного и внутривенного применения Мирцеры с кратностью введения до одного раза в месяц. В исследовании AMICUS проводилось лечение анемии больным с ХБП, получающих лечение диализом (22). И исследование ARCTOS, для не получающих лечение диализом больных (23). Критерием ответа на терапию было увеличение уровня гемоглобина не менее 1 г/дл по сравнению с исходным значением и концентрация гемоглобина > 11г/дл без трансфузий эритроцитарной

массы. В исследованиях титровали дозу и добивались коррекции анемии. Пациенты были рандомизированы в две группы. В первой группе пациенты получали внутривенно Мирцеру один раз в две недели, во второй группе пациенты получали эпоэтин альфа или бета (AMICUS) или дарбэпоэтин альфа (ARCTOS) три раза в неделю.

В исследовании ARCTOS отмечена высокая частота ответа на подкожное введение Мирцеры и дарбэпоэтина альфа: 97,5% и 96,3% соответственно (23). Результаты исследования AMICUS были сходными. Частота ответа на лечение составила 93,3% у больных, получавших Мирцеру внутривенно каждые 2 недели, и 91,3% у пациентов, которым был назначен эпоэтин внутривенно три раза в неделю (24). После завершения исследования пациентов, ответивших на лечение Мирцерой, повторно рандомизировали, после чего они еще в течение 24 недель получали Мирцеру один раз в месяц или в две недели раз. Результаты этих двух исследований III фазы у первичных больных, получавших и не получавших лечение диализом, показали, что терапия Мирцерой в дозе 0,60 мкг/кг каждые 2 недели дает адекватный эффект в сроки, указанные в рекомендациях. Позволяет скорректировать анемию и поддерживать стабильный контроль уровня гемоглобина при более длительном интервале дозирования и в целом хорошо переносится (25).

Четыре исследования III фазы были открытыми, рандомизированными многоцентровыми, сравнительными (MAXIMA, PRO-TOS, STRIATA, RUBRA). Изменения уровня гемоглобина оценивали у больных, которых переводили с эпоэтина альфа, эпоэтина бета или дорбэпоэтина альфа на внутривенное или подкожное введение Мирцеры. Кроме исследования RUBRA, остальные исследования предполагали наличие 4-недельного периода скрининга, 28-недельного титрования дозы, 8-недельного периода оценки ответа на лечение и 16-недельного периода оценки

безопасности. Длительность исследования составила 1 год.

Целью всех исследований было доказать, что поддерживающая терапия Мирцерой по эффективности не уступает другим стимуляторам эритропоэза и позволяет поддерживать стабильный уровень эритропоэза у больных ХБП.

В 4 клинических исследованиях III фазы было установлено, что под-

Новый препарат – активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (C.E.R.A – continuous erythropoietin receptor activator) МИРЦЕРА. Механизм действия препарата заключается в длительном воздействии на рецепторы эритропоэтина и оказании стабильного гемопоэтического эффекта.

держивающая терапия Мирцерой обеспечивает стойкий и стабильный контроль уровня гемоглобина у пациентов, получавших ранее другие стимуляторы эритропоэза. Применение Мирцеры позволяет сократить число инъекций до 12 в год. Эффективность препарата не зависела от возраста, пола, наличия сахарного диабета.

По безопасности Мирцера сопоставима с другими стимуляторами эритропоэза. В клинических исследованиях частота и характер нежелательных явлений были сходными с другими стимуляторами эритропоэза. В целом переносимость препарата была хорошей, и непредвиденных нежелательных явлений не было.

Частое нежелательное явление при лечении всеми эритропоэз-стимулирующими средствами (ССЭ) – это артериальная гипертензия. При применении Мирцеры частота этого осложнения сопоставима с частотой при лечении другими ССЭ. На втором и третьем месте среди осложнений лечения – это диарея и назофарин-





**Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с почечной патологией изучалась в 4 исследованиях II фазы и 6 исследованиях III фазы. Исследования на животных *in vivo* показали, что Мирцера по эффективности превосходит эпоэтин и оказывает более длительное и выраженное стимулирующее действие на эритропоэз.**

гит. Частота встречаемости этих осложнений при терапии Мирцерой, сопоставима с контрольной группой.

Важный аспект в лечении стимуляторами эритропоэза – возможность снижения повышенных уровней гемоглобина путем перерыва в лечении. После отмены Мирцеры уровень гемоглобина снижался до 13г/дл и менее в течение 4-5 недель, а после отмены эпоэтина или дарбэпоэтина альфа – через 4-6 недель (25,26).

Режим дозирования препарата: стартовая доза Мирцеры составляет 0,60 мкг/кг каждые 2 недели внутривенно или подкожно. Цель лечения – увеличение концентрации гемоглобина более 11 г/дл. Если уровень гемоглобина увеличивается менее чем на 1 г/дл в течение месяца, то дозу можно увеличить примерно на 25%. Увеличение дозы можно проводить неоднократно до достижения целевого уровня гемоглобина.

Если пациенты ранее получали какие-либо стимуляторы эритропоэза, то их можно перевести на лечение Мирцерой, подкожно или внутривенно один раз в месяц независимо от кратности введения предшествующего стимулятора эритропоэза. Оптимальный терапевтический эффект может быть достигнут только при наличии достаточных запасов железа, поэтому всем больным с сывороточным уровнем ферритина ниже 100 мкг/л или степенью насыщения трансферрина менее 20% показана заместительная терапия препаратами железа. У людей в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Мирцеру не рекомендуется назначать детям и подросткам до 18 лет. Мирцеру рекомендуется назначать беременным женщинам с осторожностью, так как безопасность препарата при беременности до конца не изучена. 

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М., 2000.
2. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью на диализе. Методические указания под редакцией И.И. Дедова и Н.А. Томилиной. 2004. 62 с.
3. Милованов Ю.С., Милованова С.Ю. Анемия при диабетической нефропатии // Лечащий врач. 2008; 3.
4. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Николаев А.Ю., Милованова Л.Ю. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью: принципы лечения // Лечащий врач. 2005; 10.
5. Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А., Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью // Анемия. 2005; 2: 9-25.
6. Шестакова М.В., Козловская Л.В., Мартынов С.А., Милованов Ю.С., Моисеев С.В. Новые подходы к лечению почечной анемии при сахарном диабете // Клиническая фармакология и терапия, 2008; 2.
7. Cody J. Dali C at al., Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database Sist. Rev., 2005, 3-25.
8. Thomas M., Maclsaac R., Tsalamandris C at all., Unrecognized anemia with diabetes: a cross-sectional survey // Diabetes Care. 2003.26. 1163-1169.
9. Thomas M., Maclsaac R., Tsalamandris C at all. Anemia in patients with tipe 1 diabetes // Clin Endocrinol. Metabol.2004.,19.,4359-4363.
10. D.R. Bosman at all. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy // Diabetes Care. 2001.,495-499.
11. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вародин В.Ф., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. // Тер архив 2006;6;34-39.
12. Breyer J.A., Bain R.P., Evans J.K., et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy// Kidney. Int.-1996.-Vol.50.-P.1651-1658.
13. Viberti G-C. Diabetic nephropathy: clinical and experimental aspects//In: Current status of prevention and treatment of diabetic complications. Elsevier Science Publishers. Amsterdam.-1990.-P.108-115.
14. Torf J. CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. Expert Opin Pharmacother., 2008.9 (5), 839-849.
15. М.В. Шестакова, С.А. Мартынов «Анемия при диабетической нефропатии: диагностика и лечение» Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова. Москва. 2007.
16. Klinger M., Arias V., Vargimezis V., et al., AMICUS Study Investigators. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: A randomized trial. Amer. J. Kidney Dis., 2007,50 (6),989-1000.
17. Paul Zimmet <http://metabolicsyndromeinstitute.com/informations/experts-opinion/>
18. Macdougall I.C., Robson R., Jpatrna S., Liogier X., Pannier A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nefrol. 2006; 1:1211-1215.
19. Dougherty F.S., Reigner B., Jordan P., Pannier A. CERRA (continuous erythropoiesis receptor activator): dose response, pharmacokinetics and tolerability in phase I multiple ascending dose studies. J Clin. Oncol. 2004;22 (Suppl 6):v:412.
20. De Francisco A.L.M., Sulowicz W., Kinger M., Niemczyk S., Vagremezis V, Metivier F, Dougherty FS, BA16260 Study investigators erythropoietin reseptor activator (CERA) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease oh dialysis a randomized multicentre, multiple-dose, phase II study. Int J Clin Pract.2006,60,1687-1696.
21. Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. at all; on behalf of the BA 16528 study Investigator. The continuous erythropoietin receptor activator (CERA) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. Clin Nephrol. 2007. 67:306-317.
22. Klinger M., Arias M., Vargemesis V., Besarab A. CERA administered at extended intervals corrects Hb levels in patients with Wic CKD on dialysis. J am Soc Nephrol.2006;60:1687-1696.
23. Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R., de Alvaro F., Locay H.R., CERA administered at extended intervals corrects anemia and maintains stable Hb levels in patients with Wic CKD not on dialysis. J am Soc Nephrol Jam Soc Nephrol/ 2006;17:619A.
24. Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C., Bommer L., Anemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Hattersns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant.2004,19:121-132.
25. Roche data on file: 2007.
26. Heifets M., Dougherty F.S., on behalf of the PROTOS, MAXIMA, STRIATA and RUBRA study investigators. Hemoglobine decline after withholding CERA administration is not influenced by CERA long half life. Poster Presented at the world Congress of Nephrology 2007, Rio de Janeiro, Brasil.



# III Международный конгресс по репродуктивной медицине

**19 - 22 января**

Москва, ул. Акад. Опарина, 4

**Научный центр акушерства, гинекологии и  
перинатологии им. В.И.Кулакова**

2009



## Организаторы

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий»

Московский Государственный медико-стоматологический университет, кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ  
Министерство здравоохранения и социального развития РФ

Общество по репродуктивной медицине и хирургии

Российская ассоциация эндометриоза

**М+Э МЕДИ Экспо**



Тел.: +7 (495) 938 9211

Факс: +7 (495) 938 2458

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.reproductive-congress.ru

Е.Е. ПЕТРАЙКИНА,  
О.В. ДУХАРЕВА,  
И.Г. РЫБКИНА,  
Е.А. ПРОНИНА,  
Т.Д. МИХАЙЛОВА,  
И.В. ГАРЯЕВА,  
Э.Т. МАНДЖИЕВА,  
И.Э. ВОЛКОВ,  
Н.М. ГРЕНКОВА

Морозовская  
детская городская  
клиническая больница,  
Эндокринологический  
диспансер, РГМУ,  
Республиканская детская  
клиническая больница  
Росздрава, Москва

# Помповая инсулиноterapia у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1

*Сахарный диабет (СД) – это синдром хронической гипергликемии, связанный с дефицитом или недостаточностью действия инсулина. Заболеваемость сахарным диабетом типа 1 (СД типа 1) драматически увеличивается во всем мире, растет заболеваемость детей и подростков.*

**Э**та медико-социальная проблема актуальна для московского региона с 11-миллионным населением (рисунок 1).

Клиническое исследование DCCT (1) показало, что поддержание оптимального уровня глюкозы в значительной степени снижает риск развития осложнений. Риск возникновения ретинопатии сни-

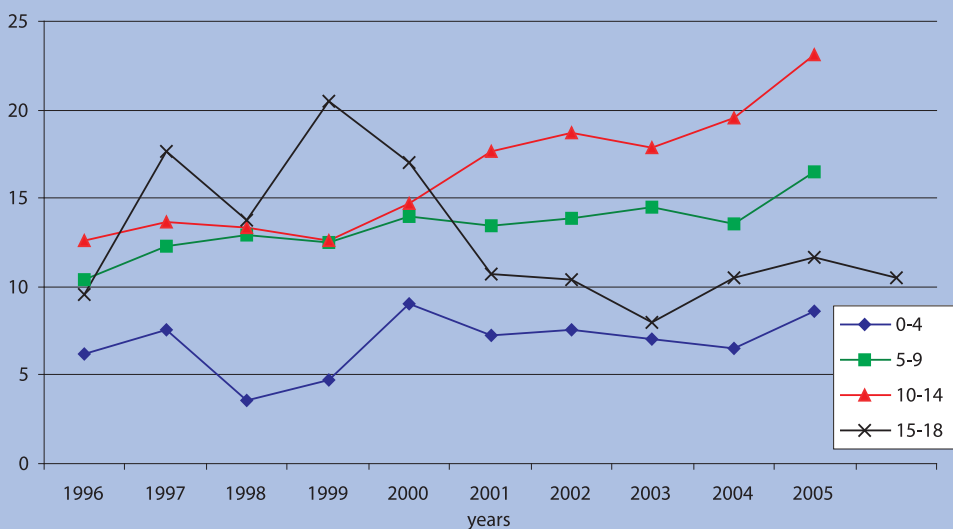
жается на 76%; прогрессирование ретинопатии замедляется на 54%; случаи микроальбуминурии снижаются на 39%; риск развития нейропатии уменьшается на 60%. Таким образом, задача достижения и поддержания целевых значений гликемии при СД типа 1 – основная профилактика инвалидизации и смертности при этом заболевании, реально делающая сахарный диабет образом жизни, а не хроническим страданием.

Необходимость постоянного улучшения и снижения инвазивности обследования и лечения при СД типа 1 у детей продемонстрирована в одном из лучших определений этого заболевания в томе «Эндокринология» вышедшей у нас в 1987 году многотомной американской

«Педиатрии» под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Воган: «Сахарный диабет – это наиболее частое эндокринно-обменное заболевание детей и подростков, заметно влияющее на их физическое и психоэмоциональное развитие. Ребенок с инсулинозависимым диабетом сталкивается с тяжким бременем, связанным с необходимостью ежедневного введения инсулина, проведения исследований энергетического обмена, постоянного и тщательного контроля за питанием».

Клинико-метаболические критерии компенсации СД типа 1 у детей и подростков приняты на Всемирном Конгрессе по лечению сахарного диабета у детей и подростков (ISPAD) в Берлине в 2007 г. и представлены в таблице 1 (2). Эти цели заявлены в Международном Консенсусе, но для каждого ребенка эндокринологом совместно с пациентом и членами его семьи должны быть разработаны индивидуальные целевые значения в зависимости от степени его настоящей компенсации, как можно более приближенные к указанным в Консенсусе, но реально достижимые, позволяющие не допустить тяжелых гипогликемических состояний и снизить частоту среднетяжелых гипогликемий.

Общеизвестно, что «золотым стандартом» в метаболической оценке компенсации СД является гликированный гемоглобин (HbA1c), и цель лечения СД типа 1 – это его уровень до 7,5%. Но несмотря на все усилия, предпринимаемые клиницистами, фармакологами, пациентами и чле-



**Рисунок 1. Заболеваемость СД типа 1 в Москве у детей и подростков (количество пациентов с впервые выявленным СД типа 1 на 100 тыс. населения каждой возрастной группы)**



Таблица 1. Целевые показатели гликемического контроля				
Уровень компенсации	Идеальная (нет СД)	Оптимальная	Субоптимальная (главные симптомы)	Высокий риск декомпенсации
Клинические проявления				
Повышение сахара крови	Нет	Нет	Полиурия, полидипсия, энурез	Снижение зрения. Малая прибавка в весе. Малая прибавка в росте. Задержка пубертата. Плохая успеваемость в школе. Кожные и урогенитальные инфекции. Симптомы сосудистых осложнений
Снижение сахара крови	Нет	Могут быть несколько средних, нетяжелых гипогликемий	Эпизоды тяжелых гипогликемий (потеря сознания ± судороги)	

нами их семей, лишь треть детей и подростков, страдающих СД типа 1, достигают целевых значений этого показателя. Во всем мире признана наиболее физиологичной, наиболее распространена интенсифицированная инсулинотерапия – раздельное применение инсулина для поддержания нормального базального уровня гликемии и коррекции прандиального. С помощью инсулинов базального действия осуществляется поддержание нормального уровня глюкозы между приемами пищи и торможение глюконеогенеза в печени. С помощью инсулинов болюсного действия осуществляется нормализация уровня глюкозы после приема пищи и коррекция повышения уровня глюкозы в крови. Интенсифицированная инсулинотерапия эффективна, способна контролировать эпизоды гипо- и гипергликемий, в значительной степени снижает риск ранних и поздних осложнений СД, помогает пациенту решать задачи самостоятельно, независимо от врача, дает относительную свободу в питании и режиме физических нагрузок, что повышает качество жизни больного. Эта терапия сегодня такой же стандарт лечения, как HbA1c – оценки компенсации при СД типа 1.

Тем не менее неудовлетворительные данные компенсации СД у большинства пациентов свидетельствуют о недостатках этого вида лечения. Среди проблем, которые имеют пациенты на интенсифицированной инсулинотерапии, следует отметить дефицит инсулина в утренние часы – «феномен утренней зари»; избыток инсулина после вечерней инъекции, в период высокой чувствительности к ин-

## Инсулиновая помпа «Акку-Чек Спирит»

**Инсулиновые помпы «Акку-Чек»**  
*Компоненты системы*

Система готовая к работе:

- Инсулиновая помпа
- Картридж с инсулином
- Инфузионный набор

**Рисунок 2. Пример устройства современной инсулиновой помпы «Акку-Чек Спирит»**

сулину; депонирование инсулина и риск развития острых гипогликемий; большое количество инъекций, резко увеличивающих инвазивность лечения СД; введение базального инсулина не совпадает с физиологическим ритмом секреции; риск развития передозировки (инсулинорезистентности); прибав-

ка в весе. То есть, несмотря на свои преимущества, этот вид инъекционной инсулинотерапии не решает всех поставленных перед ней задач (физиологичность, безопасность, удобство). Более того, широкое внедрение данной терапии в практику принесло новые проблемы (депонирование инсулина, инсу-

Таблица 2. Сравнение двух форм современной инсулиновой терапии

Интенсифицированная	Помповая
Введение базального инсулина не совпадает с физиологическим ритмом	Ритм поступления в организм инсулина повторяет физиологический
Использование двух инсулинов	Один инсулин – ультракороткий
Ежедневные инъекции: 150 и более раз в месяц	Нет ежедневных инъекций: 10-15 инъекций в месяц
Депонирование инсулина. Сложная схема терапии	Нет депонирования инсулина
Развитие инсулинорезистентности	Нет инсулинорезистентности
Сложная схема терапии	Автоматическая подача инсулина
Повседневная жизнь должна быть заранее спланирована	Свобода в повседневной жизни

линорезистентность и др.). Многие пациенты из-за ее трудоемкости и инвазивности, не достигая быстрого видимого результата, отказываются от нее или выполняют требования инсулинотерапии нерегулярно, ухудшая компенсацию заболевания. Трудно компенсировать дети, подростки и члены их семей с низкой комплаентностью, в том числе из-за разочарованности в возможностях инъекционной интенсифицированной инсулинотерапии, крайне лабильным течением заболевания, склонностью к гипогликемиям, острому кетозу и кетоацидозу, инфекционным заболеваниями, – самый тяжелый контингент при амбулаторном наблюдении педиатром-эндокринологом, группа риска по раннему развитию осложнений СД типа 1, ранней инвалидизации и смертности.

В настоящее время доказано (3), что помповая инсулинотерапия безопасна и эффективна у детей и подростков практически всех возрастных групп, страдающих СД типа 1. Проведение самоконтроля заболевания ребенком на помповой инсулинотерапии и дополнительное внимание, в том числе своевременное вмешательство со стороны родителей, к ребенку с

помповой инсулинотерапией, может привести к улучшению показателей HbA1c на фоне использования инсулиновой помпы (3).

Инсулиновая помпа – это электронное устройство, обеспечивающее круглосуточное подкожное введение ультракороткого / короткого инсулина малыми дозами по базисно-болюсному принципу. Это позволяет максимально точно имитировать секрецию здоровой поджелудочной железы и поддерживать нормальный уровень глюкозы. Внешний вид современной инсулиновой помпы представлен на рисунке 2 – помпа «Акку-Чек Спирит», которую характеризует:

- простое управление с помощью четырех тактильных кнопок;
- индивидуальное меню;
- дисплей, с возможностью поворота на 180°.

#### Опции введения инсулина:

- четыре варианта болюсного введения – стандартный, в режиме «прокрутки», пролонгированный;
- инсулин подается каждые три минуты;
- возможность программировать сразу 5 базальных профилей;
- минимальная базальная доза – 0,1 ИЕ в час;
- временное повышение и по-

нижение подачи инсулина с шагом 10% (диапазон 0-250%).

В таблице 2 представлено сравнение двух современных вариантов инсулинотерапии: болюс-базисной (интенсифицированной) и помповой.

Таким образом, помповая инсулинотерапия – наиболее физиологичный и наименее инвазивный метод инсулинотерапии, наиболее отвечающий отношению к диабету как к образу жизни. Но тем не менее в практике детского и подросткового эндокринолога этот метод инсулинотерапии используется недостаточно широко. Существует много причин этой ситуации. Одна из них – мнение, широко распространенное среди врачей, что помповая инсулинотерапия может быть рекомендована только хорошо обученным детям и подросткам с СД типа 1, которые качественно осуществляют самоконтроль заболевания. Совершенно справедливо, что эти пациенты тоже могут использовать помповую инсулинотерапию как наиболее физиологичную и наименее инвазивную на современном этапе, но практически все они и на интенсифицированной инсулинотерапии с помощью шприц-ручек и современных аналогов инсулина имеют хороший контроль заболевания.

Назначение помповой инсулинотерапии со всеми ее преимуществами – это трудный, но единственно возможный путь для врача ребенка или подростка, страдающего СД типа 1, с плохим гликемическим контролем независимо от возраста пациента и стажа заболевания. Современный дизайн и уникальные возможности инсулиновой помпы

**В настоящее время доказано, что помповая инсулинотерапия безопасна и эффективна у детей и подростков практически всех возрастных групп, страдающих СД типа 1. Проведение самоконтроля заболевания ребенком на помповой инсулинотерапии и дополнительное внимание, в том числе, своевременное вмешательство со стороны родителей, к ребенку с помповой инсулинотерапией, может привести к улучшению показателей HbA1c на фоне использования инсулиновой помпы.**

# Инсулиновые помпы АККУ-ЧЕК®

## Индивидуальные решения для каждого

### Опции введения инсулина

- четыре варианта болюсного введения инсулина;
- возможность программировать 5 базальных профилей;
- минимальная доза инсулина – 0,1 ЕД в час;
- инсулин подается каждые три минуты;
- временное повышение и понижение подачи инсулина с шагом 10% (диапазон 0–250%).

### Безопасность

- система безопасности под управлением двух микропроцессоров;
- более 9 миллионов проверок в сутки;
- интегрированная блокировка кнопок;
- акустические и вибросигналы, сопровождаемые текстом;
- защита от воды категории IPX8 (до 1 часа на глубине до 2,5 метров).

### Дополнительные функции

- специальные пустые картриджи для самостоятельного заполнения позволяют использовать привычный инсулин;
- память: 30 последних болюсов, 30 временных базальных доз, 30 предупреждений, 30 суммарных суточных доз;
- ИК-порт и дополнительное программное обеспечение.

### Управление

- простое управление с помощью четырех тактильных кнопок;
- руссифицированное меню;
- дисплей с подсветкой и возможностью поворота на 180°.

## АККУ-ЧЕК® Спирит



## Простота, удобство, безопасность

### Опции введения инсулина

- три варианта болюсного введения инсулина;
- возможность программировать 2 базальных профиля;
- минимальная базальная доза инсулина – 0,1 ЕД в час;
- инсулин подается каждые три минуты;
- временное повышение и понижение подачи инсулина с шагом 10% (диапазон 0–200%).

### Безопасность

- система безопасности под управлением двух микропроцессоров;
- автоматическое тестирование каждые три минуты и перед каждым болюсом;
- интегрированная блокировка кнопок;
- акустические и вибросигналы;
- защита от воды категории IPX7 (до 30 минут на глубине до 1 метра).

### Управление и дополнительные функции:

- простое управление меню с помощью четырех кнопок с тактильным контуром;
- дисплей с подсветкой отображает текст и символы;
- память: 10 последних болюсов, 10 последних сигналов предупреждений и ошибок, 7 суммарных суточных доз;
- ИК-порт и дополнительное программное обеспечение.

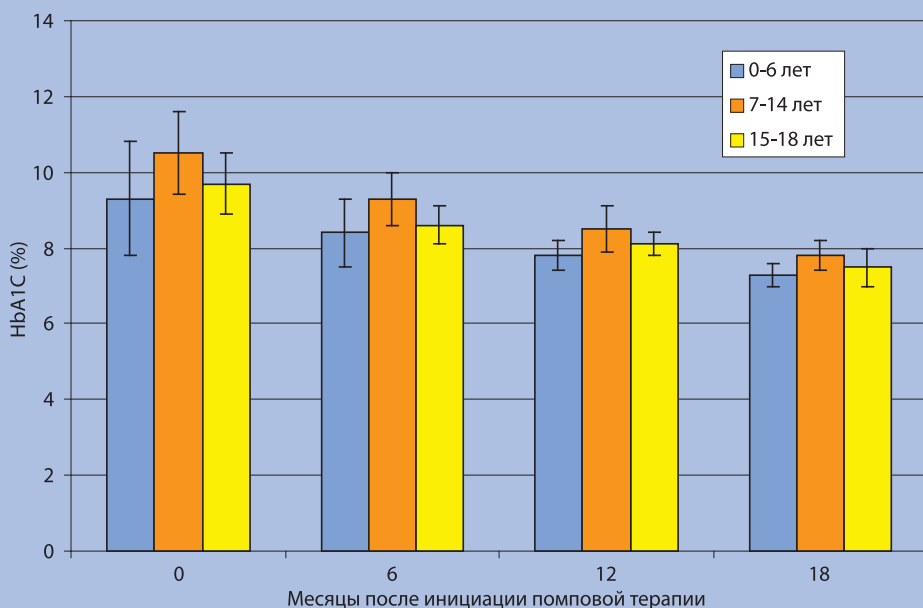
## АККУ-ЧЕК® Д-ТРОНплюс



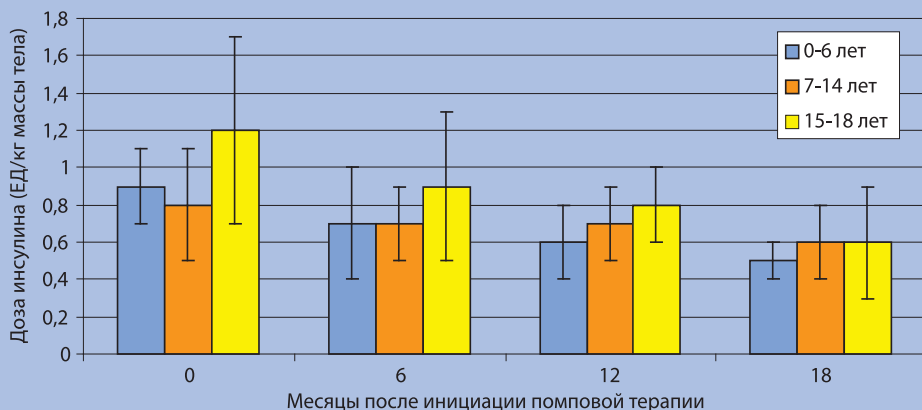
Информационный центр: 8-800-200-88-99 (звонок бесплатный для всех регионов России)  
Телефон для звонков по Москве: (495) 258-27-89  
Адрес в Интернете: [www.accu-chek.ru](http://www.accu-chek.ru)

**АККУ-ЧЕК®**  
Жить свободно и уверенно.





**Рисунок 3. Улучшение уровня HbA1c во всех возрастных группах за время проведения исследования (p < 0,05)**



**Рисунок 4. Динамика средних доз инсулина на 1 кг массы тела во всех возрастных группах за время проведения исследования (p < 0,05)**

мотивируют детей старшего возраста к правильному лечению и облегчают жизнь маленьким пациентам.

**Целью исследования** является оценка эффективности длительного применения помповой инсулинотерапии в популяции детей и подростков, страдающих СД типа 1, с плохим контролем заболевания до начала помповой инсулинотерапии.

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторы проанализировали ретроспективно данные 105 детей с

СД типа 1 до и в течение 18 месяцев после постановки инсулиновой помпы по динамическому мониторингу HbA1c и дозировок суточной дозы инсулина на 1 кг массы тела.

**Характеристика пациентов.** Возраст от 2 до 17 лет (средний возраст  $13,8 \pm 1,7$  лет), 68 мальчиков (65%), 37 девочек (35%). Средняя длительность СД типа 1 составляла  $5,3 \pm 3,1$  год. Распределение возрастных групп детей и подростков в исследовании: дошкольники – 16 детей (15,2%) в возрасте от 2 до 6 лет

(средний возраст в группе  $4,3 \pm 2,1$  год), 43 ребенка (41%) – школьники от 7 до 14 лет (средний возраст в группе –  $10,5 \pm 2,9$  лет), 46 подростков (43,8%) от 15 до 17 лет (средний возраст в группе –  $16,4 \pm 0,8$  лет).

**Материалы и методика исследования.** В исследовании использовались инсулиновые помпы «Accu-Check Spirit» (Roche) с инсулиновыми аналогами короткого действия Новорапид (Novo Nordisk) – 55 пациентов (52,4%) и Humalog (Ely Lilly) – 50 пациентов (47,6%). Уровень HbA1c и средняя суточная доза инсулина на 1 кг массы тела определялась на визитах пациентов к врачу каждые 3 месяца.

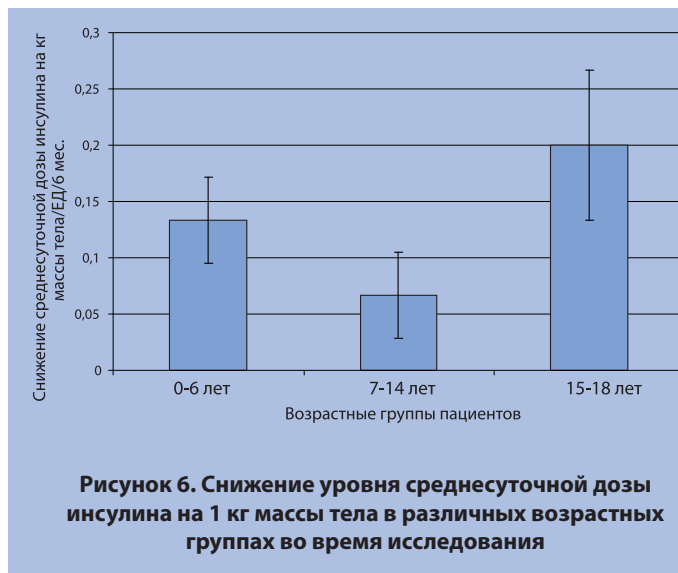
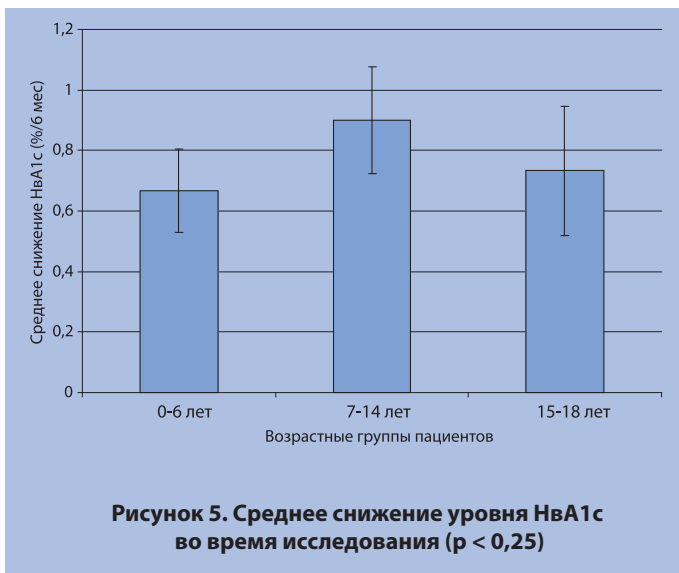
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во время проведения исследования у детей и подростков возникало много проблем технического и медицинского характера, но не было ни одного пациента или членов семьи пациента, включенного в исследование, переведенного на помповую инсулинотерапию, который пожелал бы прервать помповое введение инсулина и перейти на шприц-ручки с интенсифицированной схемой инсулинотерапии. Кроме того, следует отметить, что за все время проведения исследования ни один пациент не был госпитализирован по поводу декомпенсации СД типа 1 (тяжелой гипогликемии или диабетического кетоацидоза (ДКА)), в то время как до начала помповой терапии средняя частота госпитализаций у детей и подростков, включенных в исследование, составляла  $3,3 \pm 2,5$  в год.

Динамика достоверного снижения за время исследования уровня HbA1c во всех возрастных группах представлена на рисунке 3.

Динамика достоверного снижения средних доз инсулина на 1 кг веса / сутки во всех возрастных группах за время исследования продемонстрирована на рисунке 4.

Среднее снижение уровня HbA1c и средних доз инсулина в каждой возрастной группе за время проведения исследования показано на рисунках 5 и 6.



Из представленных данных видно, что при помповой инсулинотерапии у детей с изначально плохим контролем СД типа 1 (более 8% во всех возрастных группах) за время длительного наблюдения независимо от возраста улучшается контроль заболевания, достоверно снижается уровень HbA1c (менее 8% во всех возрастных группах) при практически исчезновении тяжелых гипогликемий и эпизодов ДКА с необходимостью госпитализаций (рисунки 3, 5). При этом достигается снижение среднесуточной потребности в инсулине, особенно в подростковой группе (рисунки 4, 6). Сравнительный анализ клинико-метаболических параметров компенсации СД типа 1 у пациентов в начале и в конце исследования дают нам убедительные факты об эффективности помповой инсулинотерапии у детей и подростков с плохим контролем заболевания. В настоящее время данное исследование продолжено с целью достижения всеми пациентами целевых показателей гликемического контроля при СД типа 1.

В комментариях к полученным

данным следует указать, что активное участие семьи, которое происходит при инициации помповой инсулинотерапии у детей и подростков, меняет их поведение, с улучшением вследствие этого самоконтроля заболевания. Известно, что мониторинг уровня глюкозы более 4 раз в сутки и активное участие родителей ассоциировано с низким уровнем HbA1c (3). Личное поведение не только в способе введения инсулина оказывается наиболее важным и требует обсуждения при выборе метода введения инсулина у детей и подростков, страдающих СД типа 1. Преимущество данного исследования в том, что данные были собраны в широком возрастном диапазоне и различной длительностью СД типа 1, но с примерно одинаковым течением и компенсацией заболевания. Полученные в исследовании данные говорят о том, что применение помповой инсулинотерапии изменяет поведение детей и подростков с плохим контролем СД типа 1, что приводит к улучшению


клинико-метаболической компенсации заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Назначение помповой инсулинотерапии улучшает показатели гликемического контроля (HbA1c) у детей и подростков с неудовлетворительным контролем СД типа 1 в течение длительного периода наблюдения.

2. Назначение помповой инсулинотерапии снижает среднесуточную дозу инсулина на 1 кг массы тела у детей и подростков с неудовлетворительным контролем СД типа 1 в течение длительного периода наблюдения.

3. Помповая инсулинотерапия – эффективный способ улучшения клинико-метаболической компенсации СД типа 1 у детей и подростков с плохим контролем заболевания.

4. Помповая инсулинотерапия может быть рекомендована детям и подросткам с плохим контролем СД типа 1 независимо от возраста пациента и длительности заболевания. 

## Литература

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994 Aug; 125(2): 177-88.
2. Assessment and monitoring of glycemic control. ISPAD Consensus Guidelines 2007, Marian Rewers, Catherine Pihoker, Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Peter Swift, Georgeanna J. Klingensmith, *Pediatric Diabetes*, 2007; 8, 25-29.
3. Safety and Effectiveness of Insulin Pump Therapy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1142-1146.

Г.Р. ГАЛСТЯН,  
д.м.н.,

М.В. ШЕСТАКОВА,  
д.м.н., профессор  
Эндокринологический  
научный центр  
Росмедтехнологий

# Ингибиторы ДПП-4: перспектива лечения больных сахарным диабетом типа 2

*Бета-клетки панкреатических островков играют центральную роль в патогенезе диабета 1 и 2 типов. В то время как диабет 1 типа развивается вследствие абсолютного дефицита инсулина из-за аутоиммунной деструкции инсулинпродуцирующих бета-клеток, диабет 2 типа вызван резистентностью мышц и жировой ткани к действию инсулина.*

**У** величенную потребность в инсулине, вызванную резистентностью периферических тканей, организм компенсирует гиперсекрецией бета-клеток и увеличением их массы, однако, когда секреторная способность становится недостаточной вследствие снижения функции и массы бета-клеток, развивается гипергликемия. Причины прогрессирующей потери бета-клеток при диабете 2 типа недостаточно ясны, но установлено, что в этом процес-

се важную роль играет окислительный стресс вследствие утраты механизмов антиоксидантной защиты в результате глюкозной и жировой токсичности. В настоящее время установлено, что ранняя относительная функциональная недостаточность бета-клеток поджелудочной железы развивается еще до появления клинических симптомов сахарного диабета 2 типа. Несмотря на наличие множества лекарственных препаратов для терапии СД типа 2, полноценный контроль метаболических нарушений и сохранение функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы остается недостижимой целью лечения. К счастью, последние исследования свидетельствуют о том, что масса бета-клеток обладает определенной пластичностью, что дает возможность воздействовать на прогрессирование дисфункции бета-клеток и на течение диабета 2 типа в целом. Масса бета-клеток

является важнейшим фактором, определяющим количество инсулина, которое может вырабатывать организм. Открытия последних лет изменили наши взгляды на то, как регулируется масса бета-клеток в норме и патологии.

Первое упоминание об участии неких факторов, секретируемых желудочно-кишечным трактом, в регуляции эндокринной секреторной активности относятся к 1906 г. В последующем эти факторы стали называть инкретинами. Взаимосвязь между гастроинтестинальным трактом и эндокринным отделом поджелудочной железы была подтверждена лишь в 1960 г., когда стало возможным определение инсулина в плазме. Исследования секреторного ответа поджелудочной железы путем проведения перорального или внутривенного теста с нагрузкой глюкозой показали, что при одинаковом повышении уровня гликемии секреция инсулина значительно выше при пероральном приеме глюкозы. Эти результаты свидетельствовали о том, что не только взаимодействие глюкозы с  $\beta$ -клеткой островков Лангерганса, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина (1). В последующем были выделены два пептида, имеющих непосредственное отношение к инкреторному эффекту, получившие следующие названия: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоно-подобный пептид-1 (ГПП-1). Оба пептида выделяются в ответ на пищевую нагрузку и потенцируют глюкозозависимый

**В ходе клинических исследований получены данные об эффективности и безопасности ситаглиптина (Янувия), ингибитора ДПП-4. Следует отметить, что действие инкретиннов обладает глюкозозависимым влиянием в отношении секреции инсулина  $\beta$ -клетками и глюкагона  $\alpha$ -клетками. Это означает, что стимуляция высвобождения инсулина из  $\beta$ -клетки и ингибирование высвобождения глюкагона  $\alpha$ -клетками происходит только в условиях гипергликемии и прекращается при нормогликемии. Таким образом, риск возникновения гипогликемического состояния при использовании инкретин-миметиков, его аналогов и ингибиторов ДПП-IV минимальный.**



инсулиновый секреторный ответ. В последующем было показано, что ГПП-1 обладает не только биологической активностью в отношении секреции инсулина  $\beta$ -клетками, но и в определенной степени обуславливает трофическое воздействие, благодаря которому осуществляет их воспроизводство.

ГИП секретируется в виде одной биологически активной формы К-клетками, находящимися преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника (двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тонкого кишечника) в ответ на пероральный прием углеводов и жиров. ГПП-1, ГПП-2 вырабатываются L-клетками эндокринной части преимущественно дистального отдела кишечника. ГПП-1 экспрессируется также  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, нейронами определенных отделов головного мозга (гипоталамус, гипофиз, ретикулярное ядро). Несмотря на дистальную локализацию L-клеток в желудочно-кишечном тракте, высвобождение ГПП-1 в циркулирующий кровоток осуществляется в течение нескольких минут от момента приема пищи, что свидетельствует о наличии не прямой нейроэндокринной регуляции секреторного ответа, а не непосредственного влияния нутриентов на L-клетки дистального отдела тонкого кишечника.

Концентрация ГПП-1 и ГИП в плазме в состоянии натощак крайне низки, в то время как после еды их концентрация в крови значительно повышается. Секреция ГПП-1 в течение дня коррелирует с высвобождением инсулина (4). Действие ГПП-1 является исключительно глюкозозависимым, то есть определяется концентрацией глюкозы. Минимальным пороговым значением гликемии, при котором отсутствует действие ГПП-1 на секрецию инсулина, являются значения около 4,5 ммоль/л. Это означает, что воздействие ГПП-1 на секрецию инсулина не сопряжено с риском развития гипогликемического состояния, поскольку при значениях гликемии, близких к нормальным значениям, оно прекращается. На-

ряду с непосредственным влиянием на секрецию инсулина, ГПП-1 стимулирует транскрипцию гена инсулина и все этапы биосинтеза инсулина, обеспечивая, таким образом, восполнение запасов инсулина в процессе секреции, когда происходит истощение его запасов (5). ГПП-1 обладает ингибиторным влиянием в отношении секреции глюкагона. Этот эффект инкретина скорее всего опосредован повышением секреции инсулина и соматостатина. При этом следует также учесть прямое воздействие ГПП-1 на секреторную функцию  $\alpha$ -клеток, на которых обнаружены рецепторы к ГПП-1. Это влияние ГПП-1 на секрецию глюкагона имеет большое значение в регуляции углеводного обмена. Важно отметить, что ингибирование секреции глюкагона также является глюкозозависимым. Это означает, что назначение ГПП-1 не влияет на контринсулярный ответ  $\alpha$ -клеток во время гипогликемии (7).

ГПП-1 оказывает ингибиторное воздействие на секреторную и моторную функцию желудочно-кишечного тракта, особенно это касается времени опорожнения желудка (8). Физиологическая роль ГПП-1 в данном случае сводится к адаптации абсорбционной способности кишечника в отношении продвижения пищевых масс и соответствия этому секреторной активности желудочно-кишечного тракта. В патологических условиях, как имеет место при сахарном диабете, замедление опорожнения желудка представляет интерес с точки зрения замедления постпрандиальных колебаний уровня гликемии.

Другим важным свойством ГПП-1 является влияние на снижение потребления пищи за счет более быстрого достижения чувства насыщения. Здесь задействованы центральные механизмы действия глюкагоноподобного пептида 1. У здоровых лиц внутривенное назначение ГПП-1 приводило к повышению чувству насыщения и снижению потребления пищевых продуктов (9). Подобный эффект

наблюдался и у лиц с избыточным весом и сахарным диабетом (10, 11).

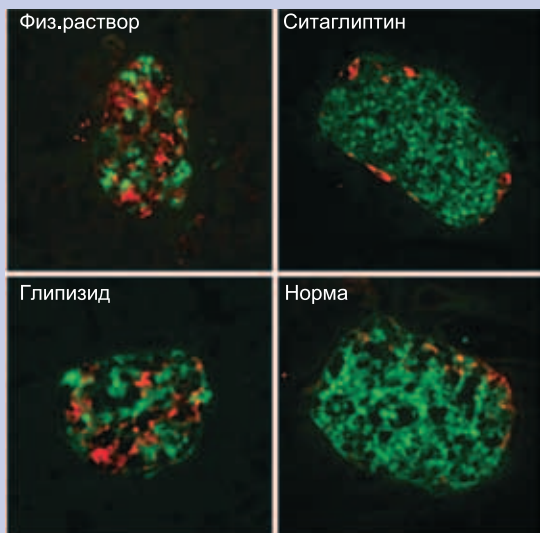
ГПП-1 и ГИП подвергаются деградации ферментом дипептидилпептидазой IV (ДПП-4), экспрессируемого в эндотелиальных клетках капилляров. Ингибирование фермента ДПП-4 является новой терапевтической тактикой в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, связанной с усилением эффектов инкретинотерапии.

### ТРОФИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ГПП-1 НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Назначение ГПП-1 в течение длительного периода времени экспериментальным животным с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе приводило к увеличению массы  $\beta$ -клеток (12).

Исходная комбинированная терапия Янувией и метформином приводит к значимому улучшению показателей функции бета-клеток и концентрации глюкозы в крови, по сравнению с монотерапией метформином или Янувией как через год, так и через 2 года после лечения.

ГПП-1 способствует репликации  $\beta$ -клеток у мышей и стимулирует синтез ДНК *in vitro*. Он также способствует дифференцировке клеток эпителия протоков поджелудочной железы, являющихся предшественниками  $\beta$ -клеток. Недавние исследования показали замедление апоптоза под влиянием ГПП-1 в отношении выделенной свежей культуры  $\beta$ -клеток человека *in vitro* (13). Имеющиеся данные позволяют рассматривать использование ГПП-1 в перспективе как потенциально возможный вариант сохранения функции  $\beta$ -клеток у больных СД 2 типа. ➡



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

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

**Рисунок 1.** Ситаглиптин восстанавливает бета-клетки островков в исследованиях *in vivo*

## ИНКРЕТИНЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

Изучению секреторной активности инкретинных гормонов посвящены многочисленные исследования. Показано, что уровень ГИП у больных СД находится в пределах нормальных значений как натощак, так и после приема пищи, но при этом у больных СД типа 2 имеет место снижение ответа на ГИП. Уровень ГПП-1 плазмы снижен как у пациентов с СД, так и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с когортой обследованных, не имеющих нарушений углеводного обмена (14).

Таким образом, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных исследований о состоянии секреторной функции инкретинных гормонов у больных СД типа 2, можно заключить, что у лиц с нарушением углеводного обмена имеет место снижение секреции ГПП-1 при со-

храненной секреции и нарушенном ответе на ГИП; ГПП-1 оказывает глюкозозависимое подавляющее влияние на секрецию глюкагона в ответ на прием пищи.

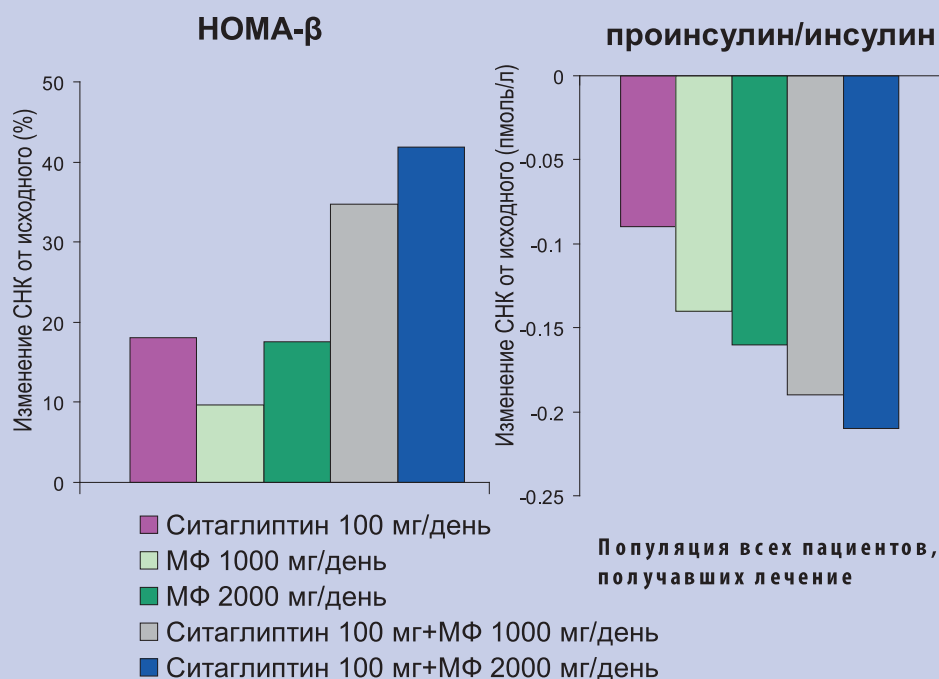
## ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СД ТИПА 2

Наличие у ГПП-1 глюкорегуляторных свойств, включающих глюкозозависимое усиление секреции инсулина  $\beta$ -клетками, глюкозозависимое угнетение секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и снижение потребления пищи за счет повышения чувства насыщения после еды, позволяет рассматривать данное направление медикаментозной терапии СД типа 2 как наиболее перспективное. Следует подчеркнуть, что даже при условии жесткого контроля гликемии отсутствует опасность развития тяжелых гипогликемий, учитывая тот факт, что необходимым условием стимуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками является наличие минимального уровня глюкозы (не менее 4,5 ммоль/л). И, наконец, можно предположить, что благодаря трофическому влиянию ГПП-1 в отношении  $\beta$ -клеток, ингибирование ДПП-4 может предотвратить прогрессирующее снижение их активности, а значит прогрессирования заболевания.

ГПП-1 как пептид не может быть назначен перорально, поскольку немедленно подвергается денатурации желудочным соком. При подкожном или внутривенном назначении ГПП-1 подвергается быстрой деградации ферментом дипептидилпептидазой IV (ДПП-4). В связи с этим в настоящее время разработаны два основных направления возмещения утраченной или сниженной секреции ГПП-1 у больных СД:

- 1) использование ингибиторов ДПП-4;
- 2) применение миметиков или аналогов ГПП-1, резистентных к воздействию ДПП-4.

В ходе клинических исследований получены данные об эффективности и безопасности как препаратов, относящихся к ингибиторам



Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.

**Рисунок 2.** Изменение маркеров функции  $\beta$ -клеток у пациентов, получавших различные виды стартовой терапии через 2 года исследования

НОВЫЙ  
ПРЕПАРАТ

# ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

## Усиливает эффекты инкретинов.

## Улучшает физиологический контроль

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

- Значительное снижение уровня  $HbA_{1c}$  в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия<sup>1-4</sup>
- Глюкозозависимый контроль в течение суток<sup>1</sup>
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии<sup>3</sup>
- В целом хорошая переносимость<sup>1</sup>

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

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

#### Список литературы

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



†ЯНУВИЯ® – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.  
Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76  
Авторские права © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены.  
02-09-JAN-2008-RUCB-015 (W-1232206)-JA

#### СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЯНУВИЯ®

##### Фармакотерапевтическая группа

ЯНУВИЯ (ситаглиптин, MSD) является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

##### Показания к применению

###### Монотерапия

Препарат ЯНУВИЯ показан как дополнение к диете и физической нагрузке для улучшения контроля над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

###### Комбинированная терапия

Препарат ЯНУВИЯ также показан пациентам с сахарным диабетом 2-го типа для улучшения контроля над гликемией в комбинации с метформинном или агонистами PPAR $\gamma$  (например, тиазолидиндионом), когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией перечисленными средствами не приводят к адекватному контролю над гликемией.

##### Способ применения и дозы

Рекомендуемая дозировка препарата ЯНУВИЯ составляет 100 мг один раз в сутки в качестве монотерапии либо в комбинации с метформинном или агонистом PPAR $\gamma$  (например, тиазолидиндионом).

ЯНУВИЯ может приниматься независимо от приема пищи.

##### Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы крови  $\leq 1,7$  мг/дл у мужчин,  $\leq 1,5$  мг/дл у женщин) коррекции дозировки препарата ЯНУВИЯ не требуется.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин, но  $< 50$  мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы  $> 1,7$  мг/дл, но  $\leq 3$  мг/дл у мужчин,  $> 1,5$  мг/дл, но  $\leq 2,5$  мг/дл у женщин) доза препарата ЯНУВИЯ составляет 50 мг один раз в сутки.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы  $> 3$  мг/дл у мужчин,  $> 2,5$  мг/дл у женщин), а также с терминальной стадией патологии почек, нуждающихся в гемодиализе, доза препарата ЯНУВИЯ составляет 25 мг один раз в сутки. Препарат ЯНУВИЯ может применяться вне зависимости от расписания процедуры гемодиализа.

##### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1-го типа;
- диабетический кетоацидоз.

Данных об использовании препарата ЯНУВИЯ в педиатрической практике у пациентов моложе 18 лет нет. Таким образом, использование препарата ЯНУВИЯ у данной категории пациентов не рекомендуется.

##### С осторожностью

Почечная недостаточность. Коррекция дозировки препарата ЯНУВИЯ требуется у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией почечной патологии, нуждающихся в гемодиализе (см. способ применения и дозы).

##### Особые указания

###### Гипогликемия

В клинических исследованиях препарата ЯНУВИЯ в качестве монотерапии или как части комбинированной терапии с метформинном или глитазоном частота развития гипогликемии при использовании препарата ЯНУВИЯ была сходной с частотой развития гипогликемии при использовании плацебо.

###### Применение у лиц пожилого возраста

Не требуется коррекция дозировки у пожилых пациентов.

##### Почечная недостаточность

Рекомендуется коррекция дозировки у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией патологии почек, нуждающихся в диализе.

##### Применение при беременности и в период лактации

Не проводилось контролируемых исследований препарата ЯНУВИЯ у беременных, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных женщин.

Препарат ЯНУВИЯ, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Следовательно, препарат ЯНУВИЯ не должен назначаться в период лактации.

##### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глимбурида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует СР-изоэнзимы СYP3A4, 2C8 или 2C9. Исходя из данных, полученных *in vitro*, ситаглиптин, вероятно, не ингибирует и СYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, а также не ингибирует СYP3A4.

Пациенты, получающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни препарата ЯНУВИЯ при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и  $C_{max}$  препарата ЯНУВИЯ на 29 и 68% соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг препара-

та ЯНУВИЯ и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми.

Не рекомендуется изменение дозы препарата ЯНУВИЯ при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N = 858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N = 83, приблизительно половина из которых выводятся почками) не выявил какого-либо клинически значимого влияния этих веществ на фармакокинетику ситаглиптина.

##### Побочное действие

Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо.

В четырех плацебо-контролируемых исследованиях, три из которых длились 24 недели и одно – 18 недель, 1082 пациентов получали лечение препаратом ЯНУВИЯ 100 мг в день и 778 пациентов получали плацебо. (Да из этих исследований также включали пациентов, получавших лечение ЯНУВИЯ 200 мг в день – дозу, в 2 раза большую, чем рекомендованная.) В этих исследованиях не было отмечено побочных реакций, связанных с приемом препарата ЯНУВИЯ, с частотой встречаемости  $\geq 1\%$ .

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ, была сходна с таковой при приеме плацебо (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,2%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости некоторых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата ЯНУВИЯ в обеих дозировках была схожа с таковой при приеме плацебо, за исключением более частой тошноты при приеме препарата ЯНУВИЯ в дозе 200 мг в сутки: боль в животе (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,3%, ЯНУВИЯ 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (1,4%, 2,9%, 0,6% соответственно), рвота (0,8%, 0,7%, 0,9% соответственно), диарея (3,0%, 2,6%, 2,3% соответственно).

##### Изменения лабораторных показателей

Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средний уровень 5–5,5 мг/дл у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подагры зарегистрировано не было. Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

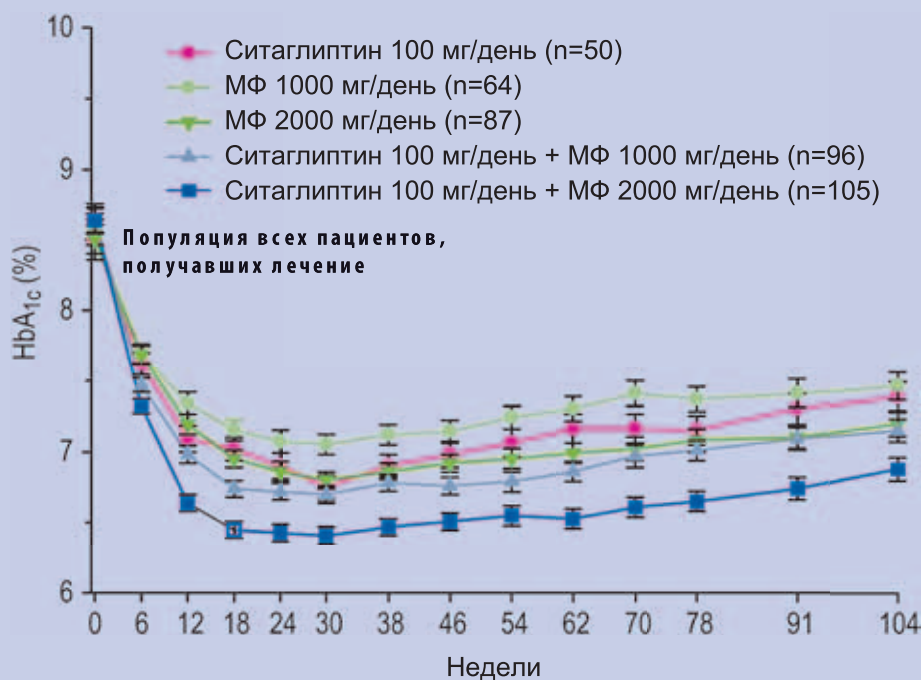
За время лечения препаратом ЯНУВИЯ не отмечалось клинически значимых изменений жизненных показателей и ЭКГ (включая интервал Q-Tc).

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

1 раз в день  
**Янубия®**  
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.  
Улучшает физиологический контроль.





Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.

**Рисунок 3. Снижение среднего уровня HbA1c у пациентов, получавших различные виды моно- и комбинированной терапии на протяжении 2-х лет исследования**

ДПП-4 – ситаглиптин (Янувия), так и инкретин-миметиков и аналогов ГПП-1 (экзенатид, лираглутид). Следует отметить, что действие инкретинов обладает глюкозозависимым влиянием в отношении секреции инсулина  $\beta$ -клетками и глюкагона  $\alpha$ -клетками. Это означает, что стимуляция высвобождения инсулина из  $\beta$ -клетки и ингибирование высвобождения глюкагона  $\alpha$ -клетками происходит только в условиях гипергликемии и прекращается при нормогликемии. Таким образом, риск возникновения гипогликемического состояния при ис-

пользовании инкретин-миметиков, его аналогов и ингибиторов ДПП-4 минимальный.

#### **ВЛИЯНИЕ СИТАГЛИПТИНА НА МАССУ И ФУНКЦИЮ $\beta$ -КЛЕТОК В ИССЛЕДОВАНИЯХ *IN VITRO* И *IN VIVO***

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что ситаглиптин обладает протективным влиянием в отношении культуры  $\beta$ -клеток, достигаемым путем снижения степени развития апоптоза и потенцирования пролиферации новых  $\beta$ -клеток (17, 18, 20).

Так, было проведено исследование селективного ингибитора ДПП-4 (ситаглиптина), аналогичного ситаглиптину по влиянию на уровень гликемии, а также функцию и массу  $\beta$ -клеток у мышей со стрептозацин-индуцированным диабетом. В этом исследовании было показано снижение показателей гликемии под влиянием ингибитора ДПП-4 у экспериментальных животных. Нормализация показателей гликемии была связана с дозозависимым увеличением массы  $\beta$ -клеток, увеличением соотношения инсулинсекретирующих  $\beta$ -клеток к общему числу  $\beta$ -клеток и восстановлением нормальной архитектуры островков Лангерганса.

Терапевтический потенциал ингибиторов ДПП-4 оценивали в сравнении с препаратом, стимулирующим высвобождение инсулина, глипизидом, на той же биологической модели. Глипизид – препарат группы производных сульфонилмочевины, назначаемый в медицинской практике для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В исследовании глипизид был одинаково эффективен в сравнении с ситаглиптином в отношении снижения уровня глюкозы у мышей со стрептозацин-индуцированным диабетом, но постепенно эффективность глипизиды снижалась. При длительном использовании наблюдалось снижение эффективности препарата сульфонилмочевины в результате постепенного уменьшения и истощения инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток. В экспериментах на изолированных клеточных культурах было показано, что ситаглиптин был эффективен в отношении восстановления массы и инсулин-секретирующей способности  $\beta$ -клеток.

#### **КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ И УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ $\beta$ -КЛЕТОК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЯНУВИИ В СТАРТОВОЙ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

Исходная комбинированная терапия Янувией и метформином

**Широкий спектр разнонаправленных действий и трофическое влияние ингибиторов ДПП-4 (Янувия) в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы представляет интерес в отношении исследования возможности их использования у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и высоким риском развития СД типа 2.**

приводит к значимому улучшению показателей функции бета-клеток и концентрации глюкозы в крови, по сравнению с монотерапией метформином или Янувией как через год, так и через 2 года после лечения. Исследование началось с 24-недельной плацебо контролируемой фазы ( $n = 1,091$ ), затем следовал 30-недельный период с двойным заслеплением и активным контролем ( $n = 762$ ). Средний уровень HbA1c в обеих группах составил 8,8 и 8,7%, соответственно. 587 пациентов продолжили участие в исследовании в течение 2 лет.

По результатам исследований, стартовая комбинированная терапия ситаглиптином и метформином приводит к значимому улучшению показателей функции бета-клеток и концентрации глюкозы в крови, по сравнению с монотерапией метформином или ситаглиптином как через год, так и через 2 года после лечения.

Для оценки функции бета-клеток в случайной выборке пациентов проводили постпрандиальный тест с частым забором образцов крови исходно и на 54 неделе ( $n = 203$ ) и/или на 104 неделе ( $n = 125$ ). Пациенты принимали стандарт-

ную пищевую нагрузку, а затем сдавали кровь в различные моменты времени по отношению к началу приема пищи. Как через год, так и через 2 года у пациентов, принимавших ЯНУВИЮ и метформин, отмечалось выраженное улучшение функции бета-клеток, измеряемой индексом НОМА- $\beta$  и соотношения проинсулин/инсулин.

Для оценки сахароснижающего действия комбинации определялось изменение уровня HbA1c, по сравнению с исходным значением через год и через 2 года. Среднее снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным значением у пациентов, принимавших ситаглиптин 50 мг в комбинации с метформином 1000 мг два раза в сутки, составило 1,8% (через год,  $n = 153$ ) и 1,7% (через 2 года,  $n = 105$ ).

Между группой терапии ситаглиптином/метформином и группой сравнения не было выявлено различий по суммарной частоте нежелательных явлений (7,3% против 7,3%), тяжелых нежелательных явлений (0,5% против 0,8%) и прекращения приема лекарственных препаратов из-за нежелательных явлений (3,4% против 4,0%).


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГПП-1 и ГИП являются инкреторными гормонами, обладающими широким спектром действий в отношении регуляции углеводного обмена.

Секреция ГПП-1 и ГИП активируется в ответ на прием пищи, что способствует усилению секреции инсулина.

Наличие зависимости действия инкретинов на секреторный ответ  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток и уровня гликемии определяет низкий риск развития гипогликемических состояний и сохранение контринсулярной функции организма.

Данные клинических исследований позволяют рассматривать ингибиторы ДПП-4 как новый класс лекарственных средств, которые можно применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами.

Широкий спектр разнонаправленных действий и трофическое влияние ингибиторов ДПП-4 (Янувия) в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы представляет интерес в отношении исследования возможности их использования у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и высоким риском развития СД типа 2. 

## Литература

- Unger R.H., Eisentraut A.M. Enteroinular axis. *Arch intern Med*, 1969; 124, 261-266.
- Gautier J.F., Felita S., Sobngwi E. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metabolism*. 2005; 31, 233-242.
- Drucker D.J. Minireview: the glucagons-like peptides. *Endocrinology*, 2001; 142, 521-527.
- Orskov C., Wettergen A., Holst J. Secretion of incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31, 665-70.
- Holst J. Therapy of Type 2 diabetes mellitus based on actions of glucagons-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18, 430-441.
- Fehmann H., Goke B., Goke R. Cell and molecular biology of the incretin hormones. *Endocrine Rev*, 1995, 16, 390-410.
- Nauk M., Heimesaat M., Behle K et al. Effects of GLP-1 on counter regulatory hormone responses. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 1239-46.
- Nauck M. et al. Inhibition of gastric emptying by physiological and pharmacological doses of exogenous GLP-1 outweighs insulinotropic effects in healthy normoglycemic volunteers. *Am J Physiol*, 1997, 273, E981-E988.
- Flint A., Raben A. et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intakes in humans. *J Clin Invest*, 1998, 101, 515-520.
- Naslund E. et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagons-like peptide in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23, 304-311.
- Gutzwiller J., Drewe J. et al. GLP-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol*, 1999, 276, 1541-1544.
- Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 and the islet  $\beta$ -cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*, 2003, 144, 5145-8.
- Farilla L., Bulotta A. et al. Glucagon-like peptide inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*, 2003, 141, 5149-58.
- Toft-Nielsen M. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagons-like peptide 1 in Type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2001, 86, 3717-3723.
- Nauk M., Heisematt M. Orskov C et al. Preserved incretin activity of GLP-1 but not synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1993, 30, 301-307.
- Willms B., Werner J. et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid meal. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81, 327-332.
- Pospisilik J. et al. DPP4 treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* (2003) 52: 741-740.
- Li Y et al. GLP-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* (2003) 278: 471-478.
- Bose A., et al. GLP-1 protects ischemic and reperfused myocardium via PI3 kinase and p42/p44 MAPK signaling pathways. *Diabetes* (2004) 53 (Suppl.2): A1, 2.
- Mu J. et al. Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes. *Diabetes* (2006) 55: 1695-1704
- Williams-Herman D., et al. Substantial Improvement in  $\beta$ -cell Function with Initial Combination Therapy of Sitagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes after 1 Year of Treatment. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.





## ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

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

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

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

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



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

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





**Новинка**  
от Байер



**NO CODING**

Байеровский прорыв, который устраняет необходимость введения кода вручную, использование кодового чипа или кодовой полоски с каждой новой упаковкой тест-полосок.



## Зачем я делаю тест?

*“Я хочу держать свой диабет под контролем. Близкие люди зависят от меня”*

### CONTOUR<sup>TS</sup>

**с технологией No Coding™**  
**Доступная точность, гарантированная «Байер».**

Обратитесь к Вашему доктору или позвоните по телефону Горячей Линии компании «Байер» (495) 775-16 50, 8-800-200-44 43 Или посетите сайт [www.bayerdiabetes.com](http://www.bayerdiabetes.com)

**CONTOUR<sup>TS</sup>**  
Blood Glucose Monitoring System



Bayer HealthCare  
Diabetes Care

# Один раз в день...



**ИСПОЛЬЗУЙТЕ ЛЕВЕМИР® ОДИН РАЗ В ДЕНЬ  
для пациентов с СД 2 типа, которые  
нуждаются в базальном инсулине**

**Левемир® — оптимальный базальный инсулин**

- Длительность действия до 24 часов при однократном введении<sup>1</sup>
- Подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа получают Левемир® один раз в день<sup>2,3</sup>

**Ссылки:** 1. Klein O, Lyngø J, et al. Insulin detemir and insulin glargine: similar time-action profiles in subjects with type 2 diabetes. American Diabetes Association: 66th Annual Scientific Session, 2006. Washington DC, Oral presentation 325-OR. 2. A. Dornhorst, F.O. Hernandez et al, IDF 2006 Poster Book, Poster 370 3. Liebl et al, Diabetes 2006, 55 (suppl. 1): A123

Представительство компании Ново Нордиск А/С  
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38  
Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

ООО «Ново Нордиск»  
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38  
Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)



**жить, побеждая диабет!**



**Левемир® ФлексПен®**  
(инсулин детемир)