

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

39
2014

эндокринология №4

Клинические исследования

Эффективность препарата Бальзамед интенсив для местного применения в профилактике поражений нижних конечностей при сахарном диабете

Клиническая эффективность

Преимущества метформина пролонгированного высвобождения

Лекции для врачей

Роль альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полиневропатии

Медицинский форум

Лечить или не лечить субклинические нарушения функции щитовидной железы с позиции сердечно-сосудистого риска

Как оптимизировать массу тела при сахарном диабете 2 типа

Вилдаглиптин: пятилетний опыт применения в России

Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

2–5 сентября 2014 г.

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

В программе медицинского конгресса конференции для врачей следующих специальностей:

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



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

Основные темы конгресса

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

В конгрессе примут участие 500 специалистов в области медицины:

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

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

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

Информационный партнер: специализированный журнал «МЕДИЦИНА»

Технический организатор: Группа компаний «МЕДФОРУМ»



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

Эффективная фармакотерапия. 39/2014. Эндокринология. № 4

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления

«Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА,

Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (rodписка@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клинические исследования

О.В. УДОВИЧЕНКО

Роль препаратов мочевины для местного применения
в профилактике поражений нижних конечностей
у больных сахарным диабетом

4

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН

Глюкофаж® Лонг: лучшая переносимость, безопасность, эффективность
и высокая приверженность пациентов к лечению

10

Е.В. БИРЮКОВА

Сахарный диабет 2 типа: выбор сахароснижающего препарата

18

Н.В. ЗАЙЦЕВА

Препараты сульфонилмочевины в терапии сахарного диабета 2 типа:
свойства, эффективность, безопасность глимепирида

26

Лекции для врачей

В.А. ГОЛОВАЧЕВА, О.Е. ЗИНОВЬЕВА

Диабетическая полиневропатия: патогенез, принципы диагностики,
влияние алкоголя и лечение

34

Н.А. ПЕТУНИНА, А.Л. ТЕРЕХОВА

Рациональный подход к сахароснижающей терапии диабета 2 типа

42

Н.М. BORNSTEIN, А. KORCZYN, М. BRAININ, А. GUEKHT, I. SKOOG

Диабет и мозг: вопросы и нерешенные проблемы

50

Медицинский форум

*Научно-практическая конференция «Кардиологические „маски“
соматических заболеваний»*

Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Взаимосвязь состояния сердечно-сосудистой системы
и заболеваний щитовидной железы

60

II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ

«Инновационные технологии в эндокринологии»

Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

Вилдаглиптин. Первая пятилетка под знаком качества

68

Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

Как и зачем оптимизировать массу тела при сахарном диабете 2 типа

76

От редакции

В названии статьи И.Р. Ярек-Мартыновой, М.Ш. Шамхаловой, Н.В.

Зайцевой, М.В. Шестаковой (Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 27.

Эндокринология. № 3) допущена ошибка. Вместо «Ранняя инсулинотерапия

у больных сахарным диабетом» следует читать «Ранняя инсулинотерапия

у больных сахарным диабетом 2 типа».

Редакция приносит извинения авторам статьи и читателям журнала за ошибку.

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Contents

Clinical Studies

O.V. UDOVICHENKO

Topical Urea Preparations for the Prevention
of Lower Extremities Lesions in Diabetic Patients

4

Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN

Glucophage® Long: Superior Tolerability, Safety,
Efficacy and Good Patients' Adherence

10

Ye.V. BIRYUKOVA

Type 2 Diabetes Mellitus: Selection of Blood Glucose Lowering Drug

18

N.V. ZAYTSEVA

Sulfonylurea Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus:
the Properties, Efficacy, Safety of Glimepiride

26

Clinical Lectures

V.A. GOLOVACHEVA, O.Ye. ZINOVYEVA

Diabetic Polyneuropathy: Pathogenesis, Effects of Alcohol,
Diagnosis Principles and Treatment

34

N.A. PETUNINA, A.L. TEREKHOVA

Rational Approach to Hypoglycemic Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

42

N.M. BORNSTEIN, A. KORCZYN, M. BRAININ, A. GUEKHT, I. SKOOG

Diabetes and the Brain: Issues and Unmet Needs

50

Medical Forum

Research-to-Practice Conference 'Cardiological Masks of Somatic Diseases'

Berlin-Chemie/A. Menarini Satellite Symposium

Relation of Cardiovascular System and Thyroid Disorders

60

II All-Russia Congress with CIS-Participation

'Innovative Technologies in Endocrinology'

Novartis Pharma Satellite Symposium

Vildagliptin: First Five Years of Quality

68

Novartis Pharma Satellite Symposium

Body Mass Optimization on Type 2 Diabetes Mellitus: How and What for?

76

Диабет под контролем, жизнь продолжается



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС/GALVUS®

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин+метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформинном; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформинном в виде монопрепаратов, в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформинном без достижения адекватного контроля гликемии; в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии; в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинации вилдаглиптин или метформин или любым другим компонентом препарата. Печеная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл (≈ 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг/дл (≈ 110 мкмоль/л) для женщин). **Острые состояния.** протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гиповолемии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания). **Острые и хронические сердечные недостаточности, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), длительная недостаточность.** Нарушения функции печени. **Острые или хронические метаболические ацидозы (включая диабетический ketoacidоз с кетозом и/или без таковой).** Диабетический ketoacidоз должен корректироваться инсулинотерапией. **Лактоацидоз** (в том числе, и в анамнезе). Препарат не назначается за 48 часов перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 48 часов после их проведения. **Беременность и период лактации.** Сахарный диабет 2 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, в сочетании с приемом метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Режим дозирования препарата Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Галвус Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. **Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптин.** Лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг+500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. **Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформинном.** В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг 2 раза в сутки. **Начальная доза препарата Галвус Мет у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных препаратов.** В зависимости от дозы уже принимаемых вилдаглиптин или метформина, лечение препаратом Галвус Мет следует начинать с одной или двух таблеток максимальной биодоступности по дозировке на действующее вещество 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг, и титровать по эффекту. **Стартовая доза препарата Галвус Мет в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений.** В качестве стартовой терапии Галвус Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. **Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином.** Доза препарата Галвус Мет рассчитывается из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата. **Осторожность.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку почечной функции, соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, способных оказывать влияние на функцию почек или фармакокинетику метформина. При проведении рентгенологических исследований с введением контрастных средств (пипидиловых контрастов) препарат следует временно отменить. При возникновении симптомов, соответствующих гипогликемии, препарат следует немедленно отменить. На время хирургических вмешательств Галвус Мет следует отменить. Пациенты следует предупредить о необходимости избегать приема алкоголя. **Применение вилдаглиптина совместно с инсулином.** Часто: головная боль, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, сонливость, гипогликемия. Нечасто: диарея, метеоризм. При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, утомляемость, гипогликемия, пиритриоз. По данным постмаркетинговых исследований: рвота, галит (обратил при прекращении терапии), частота не известна: крапивница, панкреатит, локализованное шелушение кожи, волдыри. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг по 6 или 10 шт. в блистере, 1, 3, 5, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕДЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕДЦАРИЯ; НОВАРТИС ФАРМА ПРОДРАКТС ГМБХ, ГЕРМАНИЯ.



Городская
поликлиника № 22
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Роль препаратов мочевины для местного применения в профилактике поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом

О.В. Удовиченко

Адрес для переписки: Олег Викторович Удовиченко, ovu2003@mail.ru

Синдром диабетической стопы является одним из поздних осложнений сахарного диабета (СД). Диабетические язвы стоп плохо поддаются лечению, часто рецидивируют и могут приводить к ампутациям нижних конечностей у больных СД. В основе образования язв лежит сухость кожи стоп вследствие нейропатии. Поэтому коррекция сухости кожи стоп является важным фактором профилактики диабетических язв стопы.

В статье приведены результаты исследования эффективности препарата Бальзамед® интенсив, содержащего мочевины, в отношении нормализации состояния кожи стоп у 45 пациентов с СД 1 и 2 типа и ксерозом стоп по сравнению с увлажняющим кремом на основе глицерина (препарат сравнения). Показано, что Бальзамед® интенсив более эффективно уменьшает сухость кожи и хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, сухость кожи, Бальзамед интенсив

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из поздних осложнений сахарного диабета (СД). СДС диагностируется у 4–10% пациентов с СД. При этом около 85% поражений составляют трофические язвы стоп [1]. Несмотря на успехи

в изучении патогенеза заболевания и его осложнений, диабетические язвы стоп плохо поддаются лечению, часто рецидивируют и могут приводить к ампутациям нижних конечностей у больных СД [2]. Более редкими поражениями являются абсцессы, флегмо-

ны, остеомиелит, тендовагинит, гнойный артрит и другие процессы, развивающиеся либо как осложнение трофической язвы, либо первично. К СДС относится негнойное деструктивное поражение скелета конечностей – диабетическая остеоартропатия, которая является одним из осложнений диабетической нейропатии, а также последствия перенесенных ампутаций в пределах нижних конечностей, выраженные деформации стоп и др.

Основными патогенетическими механизмами, приводящими к поражению нижних конечностей при СД, являются диабетическая полинейропатия и макроангиопатия. Исходя из патогенеза была предложена следующая классификация СДС:

- нейропатическая форма;
- нейроишемическая форма;
- ишемическая форма.

У 50–70% пациентов с СДС наблюдается нейропатическая форма, у 25–45% – нейроишемическая и 5–10% – ишемическая.

Поскольку на стопы приходится повышенная нагрузка, они травмируются чаще других частей тела, в особенности при СД.



Из-за сниженной иннервации больные не замечают мелких травм: потертостей, ушибов, трещин, порезов. А из-за связанных с СД нарушений кровообращения снижается защитная функция тканей, и самая незначительная травма способна привести к образованию долго не заживающей раны, которая при попадании инфекции превращается в язву.

Нарушение целостности кожи стопы происходит по разным причинам: однократное механическое (травматизация кожи при подстригании ногтей, срезании мозоли и др.) или термическое (ожог) повреждение из-за нарушения болевой и температурной чувствительности, сдавление тесной обувью (пациент может не ощущать дискомфорт из-за диабетической нейропатии), перегрузка определенных участков стопы из-за ее деформации. На этих участках образуются локальные гиперкератозы, которые в свою очередь увеличивают давление на кожу данных участков при ходьбе. Под мозолью происходит кровоизлияние с последующим нагноением и формированием подкожного или внутрикожного абсцесса.

У большинства пациентов с СД процесс образования язвы начинается с трещины сухой кожи. Сухость кожи, или ксероз, приводит к образованию трещин огрубевшей кожи, которые являются воротами для инфекции, особенно при язвах в пяточной области у пациентов с нарушениями артериального кровотока (ишемией конечности). Ксероз стоп является следствием как общей дегидратации на фоне декомпенсации СД, так и автономной (вегетативной) диабетической нейропатии, которая нарушает иннервацию и регуляцию потовых желез. Следовательно, ксероз кожи стоп не косметическая проблема, а звено патогенеза СДС.

Главная причина патологической сухости кожи стоп при СД – нарушение функции потовых желез кожи стопы вследствие диабетической нейропатии [3]. Зона нарушений потоотделения обычно рас-

положена дистально и имеет форму носков (со временем распространяясь все выше), а проксимальнее от этой зоны потоотделение может быть, наоборот, увеличено. Иногда зоны нарушенного потоотделения располагаются пятнами. Ангидроз стоп приводит к образованию трещин на коже. Особенно это опасно у пациентов с ишемией конечности, которая является дополнительным фактором истончения кожи и при которой резко нарушается способность кожи к заживлению мелких повреждений.

Для диагностики нарушений потоотделения на стопах можно использовать новый инструмент – Neugorad, который представляет собой нейроиндикатор в виде пластыря. Пластырь меняет цвет, если кожа влажная. С его помощью можно определить наличие или отсутствие потоотделения на коже стоп. Это самый простой скрининговый тест (пациент может проводить его самостоятельно) для раннего выявления диабетической нейропатии. Результаты данного диагностического теста хорошо коррелируют с другими методами выявления диабетической полинейропатии [4, 5].

Установлено, что сухость кожи стоп более выражена у пациентов с СД и язвами стоп, нежели у пациентов с СД, не имеющих язв [6]. Если полученные результаты будут подтверждены в проспективном исследовании, сухость кожи следует включить в список диагностических признаков группы повышенного риска СДС (язвенных дефектов) [6].

Необходимо помнить, что устранение сухости кожи может и не снизить риск образования язв, так как сухость – это следствие нейропатии (известного патогенетического фактора диабетических язв), а не ее причина.

У большинства пациентов сухость кожи стоп под действием обычных косметических средств устраняется слишком медленно. Кроме того, традиционно применяемые жирные кремы создают неприятное ощущение на коже, что зачастую приводит к отказу пациен-

тов от местного лечения ксероза. Поэтому необходимы препараты, быстро и эффективно устраняющие сухость кожи и формирующие трещины. Такие лекарственные средства уже появились на фармацевтическом рынке. Это препараты, содержащие мочевины. Они не только смягчают кожу, но и восполняют дефицит воды в роговом слое эпидермиса.

Крем с мочевиной (карбамидом) помогает связывать влагу в роговом слое, снижает воспаление и дезинфицирует. Мочевина усиливает регенерацию кожи и повышает ее защитные функции, способствует отшелушиванию рогового слоя, не допуская образования трещин.

Эффективность разных по составу кремов и бальзамов для кожи, содержащих мочевины, изучали в ряде исследований с участием пациентов с СД. В одних работах эффективность этих препаратов оказалась выше эффективности традиционных косметических средств на основе жиров и масел [7–9]. В других исследованиях была показана схожая эффективность традиционных средств и препаратов с мочевиной, но из-за более приятных ощущений при нанесении предпочтение отдавалось последним, в результате повышалась приверженность пациентов к лечению [10].

В 2012 г. было проведено рандомизированное исследование с целью сравнения эффективности препарата, содержащего 5% мочевины, а также аргинин и карнозин, и увлажняющего крема на основе глицерина. В исследовании участвовало 40 пациентов с СД 2 типа. Эффективность препарата оценивалась в слепом режиме (исследователь не знал, какое средство применялось) по визуальной аналоговой шкале и полуколичественной шкале DASI (Dry Skin Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести поражения сухой кожи). Препараты применялись два раза в день в течение четырех недель. Препарат, содержащий мочевины, показал более высокую эффективность по обоим методам оценки [11].

Эндокринология



Таблица 1. Шкала оценки сухости кожи [12]

| Состояние кожи | Баллы |
|--|-------|
| Нормальная кожа | 0 |
| Нерезко выраженные чешуйки | 1 |
| Множество чешуек | 2 |
| Небольшое количество «многоугольников» | 3 |
| Умеренное количество «многоугольников» | 4 |
| Выраженная «сеть многоугольников» | 5 |
| Поверхностные трещины | 6 |
| Трещины умеренной глубины | 7 |
| Глубокие трещины (кровоточащие и т.п.) | 8 |

Однако следует помнить, что разные препараты, содержащие мочевины, имеют разное количество вспомогательных компонентов, поэтому не являются идентичными.

В связи с неоднозначностью имеющихся данных и отсутствием подобных работ в отечественной литературе автором было проведено исследование эффективности крема, содержащего мочевины, в отношении нормализации состояния кожи стоп у пациентов с СД.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовало 45 пациентов с СД 1 или 2 типа и сухостью кожи стоп, не вызванной дерматологическими заболеваниями (ихтиоз и т.п.). У шести пациентов в анамнезе СД 1 типа, у 39 – СД 2 типа. Средний возраст больных – 60 ± 12 лет, длительность заболевания – 13 ± 7 лет. Пациенты были разделены на две группы. Терапия проводилась препаратом Бальзамед® интенсив и препаратом сравнения.

В состав препарата Бальзамед® интенсив (компания «Эспарма»,

Германия) входит мочевины (10%), вода, децилолеат, пантенол (про-витамин В5), токоферола ацетат (витамин Е), глицерин, полиглицеро-2-диполигидроксостеарат (Дегимульс® PGRH), линоленовая кислота (витамин F), сульфат магния, стеарат цинка, масло авокадо, масло жожоба, масляный раствор витамина А, метилпарабен, пропилпарабен.

Состав препарата сравнения: вода, моностеарат глицерина, масло оливковое, воск эмульсионный и пчелиный, стеарин косметический, ланолин, масла ментоловое и чайного дерева, экстракты дуба, календулы, ромашки, зверобоя, крапивы, чистотела, подорожника, солодки, тысячелистника, сосны, метилпарабен, пропилпарабен, трилон Б.

Исследование включало оценку степени сухости кожи стоп, ощущений пациента при применении препарата (с помощью опроса), выполнения рекомендованного режима лечения.

Состояние кожи оценивали при осмотре пяточных областей пациента в положении лежа на животе, выраженность диабетического ксероза кожи определяли по шкале Exelbert (табл. 1) [12].

Нормальность распределения изучаемых показателей была подтверждена сопоставлением среднего и медианы. Данные представлены в виде средних величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). При сравнении групп для оценки достоверности различий использовался непарный критерий Стьюдента (для количественных параметров) и критерий хи-квадрат Пирсона (для качественных).

Дизайн исследования

Исследование предполагало три визита врача: в начале исследования, через месяц терапии, через два месяца. Первый визит: пациентам первой группы ($n = 23$) для проведения терапии был назначен препарат Бальзамед® интенсив. Способ применения: нанесение на сухие участки кожи стоп два раза в день в течение месяца. Пациенты второй ($n = 22$) получали препарат сравнения (наносился в том же режиме). Второй визит: пациентам первой группы назначен препарат сравнения, второй – Бальзамед® интенсив (также для применения в течение месяца). Была проведена промежуточная оценка результатов применения препаратов. Во время третьего визита сделана итоговая оценка результатов.

Результаты и обсуждение

Исходно группы достоверно не различались по основным параметрам (табл. 2).

Результаты показали, что при применении бальзама Бальзамед® интенсив и препарата сравнения достоверно уменьшилась сухость кожи (табл. 3, рисунок). При этом Бальзамед® интенсив оказывал достоверно более выраженное действие ($p < 0,05$) как в первой группе, так и во второй: проявления диабетического ксероза в среднем снизились на 44% (против 22% на фоне препарата сравнения).

С клинической точки зрения имеет значение число пациентов, у которых произошло значительное (не менее чем на 50% (очень хороший эффект лечения) или не менее чем на 33% (хороший эффект)) уменьшение степени сухости кожи, а также число больных, не ответивших на лечение

Таблица 2. Характеристика пациентов первой и второй групп

| Показатель | Первая группа | Вторая группа | p |
|-----------------------------|---------------|---------------|----------|
| Возраст, годы | 58 ± 13 | 64 ± 10 | $> 0,05$ |
| Пол (м/ж), % | 45/55 | 41/59 | $> 0,05$ |
| СД 1 типа/СД 2 типа, % | 11/89 | 13/87 | $> 0,05$ |
| Длительность СД, годы | 12 ± 7 | 14 ± 9 | $> 0,05$ |
| Степень сухости кожи, баллы | $5,3 \pm 1,6$ | $4,6 \pm 1,8$ | $> 0,05$ |



Таблица 3. Состояние кожи стоп в двух группах на фоне проводимой терапии (оценка по шкале Exelbert), баллы

| Группа | Препарат | Степень сухости кожи | | Эффект | Р до лечения/после | Р |
|---------------------|---------------------|----------------------|---------------|------------|--------------------|-------|
| | | до лечения | после лечения | | | |
| <i>Первый месяц</i> | | | | | | |
| Первая | Бальзамед® интенсив | 5,3 ± 1,6 | 2,9 ± 1,6 | -2,4 ± 1,7 | < 0,001 | 0,005 |
| Вторая | Препарат сравнения | 4,6 ± 1,8 | 3,5 ± 2,0 | -1,2 ± 1,0 | 0,003 | |
| <i>Второй месяц</i> | | | | | | |
| Первая | Препарат сравнения | 2,9 ± 1,6 | 2,2 ± 1,7 | -0,6 ± 0,9 | 0,001 | 0,04 |
| Вторая | Бальзамед® интенсив | 3,5 ± 2,0 | 2,2 ± 1,8 | -1,4 ± 1,3 | 0,001 | |

(сухость кожи уменьшилась незначительно – менее чем на 33% (недостаточный эффект лечения)). Результаты продемонстрировали преимущество препарата Бальзамед® интенсив перед препаратом сравнения (табл. 4).

Данные, полученные после первого месяца применения, отражают эффективность препарата у пациентов без предшествующей топической терапии. Как видно из табл. 3 и рисунка, эффект обоих препаратов по окончании второго месяца применения был менее выражен, что закономерно, учитывая частичную ликвидацию ксероза после первого месяца лечения. При этом различия в эффективности препаратов были достоверны как по окончании первого месяца терапии, так и второго (табл. 3).

Практическую пользу принесло бы выявление факторов, влияющих на эффективность препарата. Это позволило бы прогнозировать эффект применяемых средств (очень хороший, хороший или недостаточный) еще до начала лечения. Однако при проведении корреляционного анализа корреляции между эффектом препарата Бальзамед® интенсив и другими исследовавшимися параметрами (возраст, длительность СД, исходная степень сухости кожи, степень соблюдения предписанного режима лечения и приятные/неприятные ощущения пациента при нанесении препарата) выявить не удалось ($r < 0,03$, $p > 0,05$).

Доля пациентов, плохо соблюдавших предписанный режим применения, среди получавших Бальзамед® интенсив и препарат

сравнения достоверно не различалась – 11 против 8% ($p > 0,05$), что косвенно свидетельствует об одинаково хорошей переносимости обоих препаратов. Можно констатировать, что небольшое число пациентов, плохо соблюдавших предписанный режим лечения, не оказало заметного влияния на результаты исследования.

Субъективные ощущения при нанесении препарата Бальзамед® интенсив 57% пациентов описывали как приятные, 6% – как неприятные и 29% – как нейтральные. Это соотношение не отличалось достоверно от такового для препарата сравнения ($p > 0,05$). В целом при применении Бальзамада интенсив не возникло проблем с субъективной оценкой пациентами препарата, и даже при описании ощущений как неприятные они продолжали его использовать.

Заключение

Ксероз кожи стоп не просто косметическая проблема, а проявление диабетической автономной нейропатии и звено патогенеза СДС.

Проведенное исследование показало, что препарат Бальзамед® интенсив достоверно лучше устраняет сухость кожи стоп, чем крем на основе растительных масел.

Таблица 4. Оценка эффекта лечения Бальзамедом интенсив и препаратом сравнения через месяц исследования

| Препарат | Эффект лечения, % пациентов | | |
|---------------------|-----------------------------|---------|---------------|
| | очень хороший | хороший | недостаточный |
| Бальзамед® интенсив | 45 | 21 | 34 |
| Сравнения | 25 | 13 | 62 |

■ Бальзамед® интенсив
 ■ Препарат сравнения
 ■ Переход на альтернативный препарат

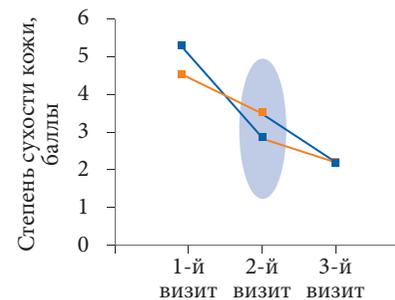


Рисунок. Изменение сухости кожи стоп на фоне проводимой терапии (оценка по шкале Exelbert)

Данные литературы в целом подтверждают полученные результаты. Субъективные ощущения пациентов при использовании Бальзамада интенсив оказались не хуже, чем при использовании препарата сравнения. При этом важно учитывать, что ощущения пациента при нанесении препарата на кожу не коррелируют с эффективностью препарата при длительном применении, и пациентов следует предупреждать об этом.

Без сомнений, профилактика язвенных дефектов стоп не ограничивается только лишь борь-

эндокринология



бой с ксерозом кожи. Пациенты должны быть обучены и другим правилам профилактики язвенных дефектов стоп: ежедневный осмотр ног и гигиенические мероприятия, правильная обработка ногтей и мозолей, отказ от удаления мозолей острыми предметами или мозольными жидкостями, правильный подбор обуви, отказ от ходьбы без обуви и ношения обуви без носка, проверка внутренней поверхности обуви рукой перед надеванием, правильная обработка мелких повреждений кожи, своевременное обращение за медицинской помощью и др.

Адекватное лечение СД и сопутствующих заболеваний (достижение целевых показателей уровня глюкозы, холестерина и артериального давления), регулярные осмотры пациентов в кабинетах диабетической стопы, ношение ортопедической обуви теми пациентами, кому она необходима, – все эти мероприятия являются обязательными.

Однако, учитывая важность такого фактора риска СДС, как сухость кожи стоп, его наличие у пациентов должно регулярно проверяться и при необходимости устраняться. Особенно это касается

пациентов с ишемией конечности, у которых трещины кожи пяточных областей развиваются легко и прогрессируют до диабетической язвы очень быстро. Этим пациентам необходимы регулярный осмотр кожи пяточных областей (которые зачастую пропускаются при обычном осмотре стоп) и активное устранение сухости кожи, если она выявлена.

Препараты, в состав которых входит мочевины, такие как Бальзамед® и Бальзамед® интенсив, показали высокую эффективность в борьбе с ксерозом кожи стоп у пациентов с СД. ☺

Литература

1. Международное соглашение по диабетической стопе. М.: Берг, 2000.
2. Гурьева И.В. Факторы риска и профилактика синдрома диабетической стопы // Международный эндокринологический журнал. 2008. № 6. С. 10–13.
3. Edmonds M., Foster AVM. Diabetic foot. Diabetic Complications. West Sussex, England: John Wiley and Sons Ltd, 1996.
4. Tentolouris N., Achtsidis V., Marinou K., Katsilambros N. Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 2. P. 236–237.
5. Papanas N., Paschos P., Papazoglou D. et al. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 6. P. 1378–1382.
6. Tentolouris N., Voulgari C., Liatis S. et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 5. P. 1112–1114.
7. Pham H.T., Exelbert L., Segal-Owens A.C., Veves A. A prospective, randomized, controlled double-blind study of a moisturizer for xerosis of the feet in patients with diabetes // Ostomy Wound Manage. 2002. Vol. 48. № 5. P. 30–36.
8. Neander K., Hesse F. Th role of cream mousses in the treatment of dry skin in patients with diabetes mellitus // Podologie. 2001. № 10. P. 19–21.
9. Baker N., Carrington A., Rayman G. An evaluation of an urea based emollient in subjects with Xeroderma and diabetes related neuropathy / Abstractbook of the 3rd Meeting of the EASD Diabetic Foot Study Group. Regensburg, Germany, 2004.
10. Kunzel D. Cream foams: more than just extra moisture // Podologie. 2003. № 5. P. 10–11.
11. Federici A., Federici G., Milani M. An urea, arginine and carnosine based cream (Ureadin Rx Db ISDIN) shows greater efficacy in the treatment of severe xerosis of the feet in Type 2 diabetic patients in comparison with glycerol-based emollient cream. A randomized, assessor-blinded, controlled trial // BMC Dermatol. 2012. 12:16. doi: 10.1186/1471-5945-12-16.
12. Exelbert L. Treatment of a grade 7 xerosis on the right heel of a patient with diabetes mellitus type 2 (Case story) / Diabetic management. Coloplast booklets, 1999.

Topical Urea Preparations for the Prevention of Lower Extremities Lesions in Diabetic Patients

O.V. Udovichenko

Municipal Polyclinic № 22 of the Moscow City Health Department

Contact person: Oleg Viktorovich Udovichenko, ovu2003@mail.ru

Diabetic foot is one of late complications of diabetes mellitus. Diabetic foot ulcers are difficult to treat, frequently recur and may result in extremities amputations in diabetic patients. Xerosis of the feet due to neuropathy is a common cause of diabetic ulcers formation. An effective hydration of foot skin in diabetics is a relevant preventive strategy in order to maintain a healthy foot.

Effects of urea based cream (Balsamed Intensiv) and moisturizing glycerol based cream on dry skin of feet were assessed in 45 patients with type 1 and 2 diabetes mellitus and diabetic feet xerosis. Compared to glycerol based cream, Balsamed Intensiv demonstrated superior efficacy and good tolerability in diabetic patients with xerosis of the feet.

Key words: diabetic foot, skin xerosis, Balsamed intensiv

БАЛЬЗАМЕД® – для ног защиты лучше нет!



- ✓ **Круглосуточный уход за стопами**
(Бальзамед днем и Бальзамед Интенсив ночью)
- ✓ **КОНТРОЛЬ ПОТООТДЕЛЕНИЯ**
- ✓ **Качество фармацевтического производителя** (GMP-стандарт)



**НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО**



Базовый и интенсивный составы
для ухода за кожей стоп при:

- сухости, шелушении и трещинах
- трофических нарушениях и раздражениях
- сухости кожи стоп при сахарном диабете

РЕКЛАМА. СоФР № RU.77.99.15.001.E.033737.08.11 от 23.08.2011 г. СоФР № RU.77.99.15.001.E.033736.08.11 от 23.08.2011 г.

www.esparma-gmbh.ru
www.esparma.ru

Представительство Эспарма ГмБХ в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306. Тел. 8 (499) 579-33-70, факс 8 (499) 579-33-71



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

Глюкофаж® Лонг: лучшая переносимость, безопасность, эффективность и высокая приверженность пациентов к лечению

А.М. Мкртумян

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

Метформин отличается высокой эффективностью и безопасностью при лечении сахарного диабета 2 типа. Важнейшими преимуществами метформина перед другими пероральными гипогликемическими препаратами являются отсутствие негативного влияния на массу тела или даже ее снижение на фоне проводимой терапии, наличие дополнительных кардиопротективных свойств, возможность применения в комбинации с другими сахароснижающими средствами и допустимость использования у больных с сопутствующей умеренной почечной недостаточностью. Современные пролонгированные формы метформина (Глюкофаж® Лонг) сохраняют все достоинства традиционного метформина, а также характеризуются лучшей переносимостью и удобством применения, что способствует повышению приверженности пациентов к лечению.

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

Экспурс в историю

Сахарный диабет (СД) имеет такую же длинную историю, как история человечества. Уже в трактатах древних врачей описаны симптомы этого заболевания. Аретей из Каппадокии во II в. н. э. писал: «Диабет – ужасное страдание, не очень частое среди мужчин, растворяющее плоть и конечности в мочу. Пациенты, не переставая, выделяют воду непрерывным потоком, как сквозь открытые водопроводные трубы. Жизнь коротка, неприятна и мучительна, жажда неутолима, прием жидкости чрезмерен и не соразмерен огромному количе-

ству мочи из-за еще большего мочеизнурения. Ничего не может удержать их от приема жидкости и выделения мочи. Если ненадолго они отказываются от приема жидкости, у них пересыхает во рту, кожа и слизистые становятся сухими. У пациентов отмечается тошнота, они возбуждены и в течение короткого промежутка времени погибают» [1].

Не менее долгую историю имеет и лечение СД, основой которого с античных времен являлись лекарственные растения.

Растений, обладающих сахароснижающим действием, насчитывается более сотни. Их можно найти

в каждой климатической зоне. В тропиках и субтропиках это сок граната, листья грецкого ореха, в умеренных широтах – листья черники, лесной земляники, крапивы, семена льна, цветки липы и, конечно, везде встречающиеся лук и чеснок. Соблюдая диету и принимая целебные бальзамы, больные СД 2 типа (исключая тяжелую стадию) могли прожить довольно долго и умереть от сердечно-сосудистого заболевания, отягощенного СД 2 типа [1].

В средневековой Европе для лечения чумы, гельминтозов, укусов змей, дизурии использовали козлятник лекарственный (лат. *Galega officinalis*). Есть основания полагать, что его применяли в народной медицине и при симптомах, которые в настоящее время связывают с СД [2].

Из козлятника лекарственного был получен широко известный препарат метформин. Для лечения СД его применил диабетолог Ж. Стерн. Он и придумал название препарата – Глюкофаж (англ. *glucose eater* – пожиратель глюкозы). Результаты лечения Глюкофажем были опубликованы в 1957 г. [3].

В настоящее время метформин – единственный препарат из группы бигуанидов, который признан препаратом первого выбора для фармакотерапии больных СД 2 типа [4].



Эффекты метформина

Антигипергликемические эффекты. Из-за настороженного отношения к глитазомам метформин на сегодняшний день является единственным препаратом, улучшающим чувствительность периферических тканей к инсулину. Первичный антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью, а также свободных жирных кислот (СЖК), способности окислять жир и частично усилением периферического захвата глюкозы [5].

Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину печени, мышечной и жировой тканей. Хотя преобладающим является влияние метформина на продукцию глюкозы печенью, комбинация этих эффектов, по-видимому, обуславливает положительный фармакологический профиль препарата.

Эндогенная продукция глюкозы, как правило, осуществляется посредством двух механизмов: глюконеогенеза и гликогенолиза. У больных СД 2 типа продукция глюкозы печенью повышена в два-три раза. Антигипергликемический эффект метформина преимущественно направлен на подавление глюконеогенеза, хотя в небольшой степени подавляется и гликогенолиз [6]. В результате уровень гликемии натощак снижается на 25–30% [7].

Механизм действия метформина имеет большое клиническое значение, так как повышенная ночная продукция глюкозы печенью стимулирует атерогенез и способствует развитию резистентности к действию сахароснижающих препаратов.

Увеличение периферической утилизации глюкозы может быть обусловлено улучшением связывания инсулина со своими рецепторами [8]. АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК), вероятно, также участвует в этом процессе. Было показано, что назначение метформина повышает активность АМФК в скелетных мышцах [9].

Как известно, АМФК принимает участие в синтезе транспортеров глюкозы 4-го типа (glucose transporter – GLUT-4) на плазматической мембране, в результате происходит инсулиннезависимое поглощение глюкозы.

Некоторые метаболические эффекты метформина, по всей видимости, происходят посредством АМФК-независимых механизмов. Например, исследование R. Saeedi и соавт. (2008) показало, что метаболические эффекты метформина в сердечной мышце могут возникать независимо от изменений активности АМФК и быть опосредованы p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase – митогенактивируемая протеинкиназа) и АМРК-зависимыми механизмами [10].

Метформин подавляет глюконеогенез из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерин и некоторые аминокислоты, а также препятствует глюконеогенетическому действию глюкагона. В первую очередь это происходит из-за торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования его ключевых ферментов: пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы [11, 12]. Препарат усиливает кровообращение в печени и ускоряет процесс превращения глюкозы в гликоген.

Интестинальные эффекты. Метформин замедляет всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), снижается аппетит и, как следствие, уменьшается постпрандиальная гликемия. Кроме того, метформин значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая в нем анаэробный гликолиз как в состоянии насыщения, так и натощак. Интестинальные эффекты метформина способствуют предотвращению постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, на фоне терапии метформинотерапией постпрандиальная гликемия снижается в среднем на 20–45% [13].

Исследования последних лет, посвященные метформину и механизмам его действия, показали, что метформин способствует повышению секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) К- и L-клетками кишечника, что способствует регуляции гомеостаза глюкозы. Кроме того, метформин повышает экспрессию рецепторов ГПП-1 и ГИП в бета-клетках поджелудочной железы путем активации PPAR-альфа-зависимых механизмов (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом) [14]. Таким образом, опосредованно (через ГПП-1) метформин замедляет эвакуацию пищи из желудка, которая ускорена у больных диабетом. У пациентов формируется новое пищевое поведение, которое в свою очередь отражается на показателях гликемии.

Воздействие препарата на массу тела. Подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, поэтому первоочередной задачей терапии является снижение и поддержание нормальной массы тела. На фоне приема метформина у пациентов с СД 2 типа масса тела либо не изменяется, либо уменьшается, в то время как прием производных сульфонилмочевины обычно связан с увеличением массы тела на 3–4 кг. Терапия метформинотерапией также замедляет отложение висцероабдоминального жира.

Интерес представляют исследования, свидетельствующие о высокой эффективности метформина в отношении снижения массы тела у пациентов, не страдающих СД, нежели у больных СД (показание не зарегистрировано). Так, в исследовании, длившемся шесть месяцев, участвовало 150 пациентов с ожирением, не страдающих СД. Больные были распределены на три группы: первая получила метформин, вторая – sibутрамин, третья – орлистат. Если индекс массы тела (ИМТ) у пациентов был более или равен

Эндокринология



27 кг/м², проводили оральный глюкозотолерантный тест и оценивали чувствительность к инсулину по индексам НОМА (Homeostasis Model Assessment – оценка гомеостатической модели – суррогатной оценки функции бета-клеток на основе измерений гликемии натощак и концентрации инсулина в крови натощак) и Matsuda. Пациентам было рекомендовано ограничить потребление углеводов вечером. В исследование не включали больных, планировавших изменить образ жизни (повысить физическую активность).

В дальнейшем всем пациентам назначили метформин в стартовой дозе 500 мг с постепенным увеличением по 500 мг в неделю до достижения целевой дозы: пациенты с ИМТ < 30 кг/м² получали препарат в дозе 1500 мг в сутки, с ИМТ ≥ 30 кг/м² и < 35 – 2000 мг, а с ИМТ ≥ 35 кг/м² – 2500 мг. Средняя доза метформина составила 2230 мг.

Пять пациентов досрочно прекратили участие в исследовании из-за непереносимости метформина. Больные, отказавшиеся от приема метформина, составили группу сравнения. У 24 (15%) пациентов возникли нежелательные явления со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм и боль в животе. Этим больным дозу увеличивали медленнее – в течение двух месяцев. Пациенты первой группы снизили вес на 9 кг, второй – на 13 кг, а третьей – на 8 кг. Был сделан вывод: в отношении уменьшения массы тела действие метформина сопоставимо с действием сибутрамина и особенно орлистата [15].

Механизмы снижения массы тела на фоне терапии метформином можно объяснить снижением инсулинорезистентности (наблюдается у большинства пациентов с ожирением, в частности висцеральным), уменьшением частоты эпизодов постпрандиальной гипогликемии, абдоминального жира, снижением аппетита и повышением уровня ГПП-1.

Кардиопротективные эффекты. Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием

метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. Первым крупным исследованием, подтвердившим кардиопротективную эффективность метформина у больных СД 2 типа, стало многоцентровое рандомизированное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспективное исследование сахарного диабета, 1998 г.). Результаты показали, что применение метформина в отличие от применения препаратов сульфонилмочевины позволяет достоверно снизить риск сосудистых осложнений на 40%.

В последние годы появились данные о гемодинамических эффектах метформина. Они свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и снижать риск образования тромбов [5, 12, 16]. В недавно проведенном исследовании оценивали влияние метформина и глибенкламида на дисперсию интервала QT и корригированного интервала QT (маркер риска аритмии и внезапной сердечной смерти) у больных пожилого возраста. Было показано, что лечение метформином не влияет на продолжительность и дисперсию интервала QT, в то время как прием глибенкламида их увеличивает, что может сопровождаться повышением риска аритмий [17].

Терапия метформином улучшает фибринолиз. Это обусловлено снижением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1), инактивирующего тканевой активатор плазминогена [17]. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожной жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира.

Важно отметить, что в условиях *in vitro* метформин продемон-

стрировал антиатеросклеротическое действие: нарушение адгезии моноцитов, их трансформации и препятствие захвату липидов [11]. Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза, восстановлении функции пейсмейкерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность [12, 16].

В исследовании M.R. MacDonald и соавт. (2010) в когорте больных, имевших сочетание СД 2 типа и сердечной недостаточности (длительность сочетания заболеваний 2,8 года), было показано, что по сравнению с пациентами, не получавшими сахароснижающих препаратов, у пациентов, принимавших метформин в качестве монотерапии (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,65 (0,48–0,87)) или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (ОР 0,72 (0,59–0,90)) на момент исследования снижался риск смерти. Авторы сделали вывод, что терапия метформином у пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью сопровождается снижением смертности от любых причин [18].

Результаты, полученные N. Parapanas и соавт. (2013), продемонстрировали, что терапия метформином снижает частоту новых случаев сердечной недостаточности и способствует повышению выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью [19].

Метформин и сниженные функции почек

Экспертное соглашение по ведению пациентов с СД 2 типа и нарушением функции почек подтвердило, что метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с СД 2 типа, даже в случае снижения функции почек [20]. Доза метформина должна



Таблица. Рекомендации по применению метформина в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [21]

| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² | Применение метформина |
|---|--|
| Более 60 | Не противопоказан, но необходима оценка функции почек раз в год |
| Менее 60, но более 45 | Можно продолжить прием, однако необходим контроль функции почек каждые три – шесть месяцев |
| Менее 45, но более 30 | Назначается с осторожностью, используются меньшие дозы (например, 50% от максимальной), контроль функции почек каждые три месяца |
| Менее 30 | Отменяется |

быть уменьшена в два раза при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин, препарат отменяется при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин. Российская ассоциация эндокринологов рекомендует уменьшать дозу препарата в два раза при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин и отменять метформин при клиренсе креатинина 45 мл/мин.

В таблице представлены зарубежные рекомендации по применению метформина в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [21].

Метформин и риск развития гипогликемии

Риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует продукцию инсулина бета-клетками [12, 22].

Особенности применения

Идеальный пациент для начала терапии метформином – это больной СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением и нормальной функцией почек (концентрация креатинина в крови < 132 мкмоль/л у мужчин и < 123 мкмоль/л у женщин).

Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушение функции почек (снижение клиренса креатинина менее 45 мл/мин или повышение креатинина в крови $\geq 1,5$ мг/дл у мужчин и $\geq 1,4$ мг/дл у женщин (соответственно ≥ 132 и ≥ 123 мкмоль/л)), печеночная недостаточность, гипоксические состояния любой этиологии, а также злоупотребление алкоголем.

Не следует назначать препарат в период беременности и лакта-

ции. Временная отмена бигуанидов показана за один-два дня до проведения рентгеноконтрастных исследований, поскольку повышается риск развития острой почечной недостаточности, и за пять – семь дней до операций под общим наркозом, так как препарат может увеличивать риск гипоксии.

Метформин необходимо использовать с осторожностью у пожилых пациентов со сниженной тощей массой тела. У таких больных концентрация креатинина обманчиво низка и уровень креатинина не отражает истинной скорости клубочковой фильтрации.

Отсутствие достижения целевого уровня постпрандиальной гликемии на фоне лечения метформином свидетельствует о значительном нарушении функциональной активности бета-клеток,

относительном дефиците инсулина. В этих случаях необходимо применение комбинации метформина и сахароснижающего препарата с другим механизмом действия.

Метформин назначают с производными сульфонилмочевины, глиптинами, глинидами, тиазолидиндионами и инсулином, что повышает общую терапевтическую эффективность и значительно улучшает контроль гликемии. Суточные дозы препаратов обычно уменьшают.

В клинической практике эффективной терапевтической схемой является комбинация метформина и инсулина: значительно повышается чувствительность к инсулину и снижается риск увеличения массы тела. Кроме того, суточная доза инсулина уменьшается на 17–30%. Риск развития гипогликемии минимален. Метформин

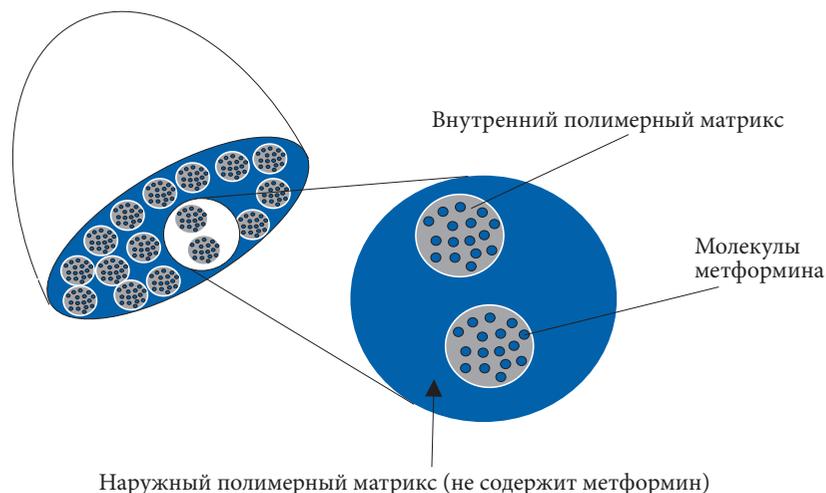


Рис. 1. Структура таблетки метформина пролонгированного высвобождения

Эндокринология



Рис. 2. Переносимость Глюкофажа Лонг (средняя доза 1383 мг/сут) по сравнению с переносимостью метформина (средняя доза 1235 мг/сут)

комбинируют с инсулинами короткого (сверхкороткого), средней продолжительности действия, а также готовыми смесями инсулина.

Глюкофаж® Лонг – метформин пролонгированного высвобождения

Метформин всасывается большей частью в верхних отделах кишечника. Кроме того, в тонком кишечнике имеет место насыщаемость по отношению к метформину. Это означает, что при превышении порогового значения концентрации в просвете кишечника вещество перестает всасываться. Следовательно, традиционный подход к разработке таблетированных форм, из которых вещество будет высвобождаться на всем протяжении кишечника, в случае метформина не применим [16], поэтому была создана таблетка пролонгированного действия (рис. 1).

При исследовании фармакодинамики метформина пролонгированного высвобождения – Глюкофажа Лонг было показано, что пиковая концентрация препарата в крови достигается позже, чем после приема метформина быстрого высвобождения (через 7 и 2,5–3 часа соответственно), а также уменьшена по амплитуде на 25–30%. Площадь под кривой зависимости «концентрация – время» у двух форм препарата одинакова.

Таким образом, фармакокинетический профиль метформина пролонгированного высвобождения позволяет избежать быстрого подъема концентрации метформина в плазме, характерного для метформина обычного высвобождения, а равномерное поступление метформина – нежелательных явлений со стороны ЖКТ и, как следствие, способствует лучшей переносимости препарата [4].

Повышение приверженности пациентов к лечению, а также снижение частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ являются важными преимуществами препарата, однако первостепенное значение имеет влияние на показатели гликемии у больных СД 2 типа. Полученные данные свидетельствуют, что сахароснижающий эффект метформина пролонгированного высвобождения при приеме один раз в день сравним с эффектом метформина быстрого высвобождения, назначаемого в несколько приемов.

В исследовании по определению оптимальной дозы препарата Глюкофажа® Лонг была показана дозозависимость эффекта при приеме препарата один раз в сутки. Максимальное действие было достигнуто при дозе 1500–2000 мг в день. Изучалась также эффективность Глюкофажа Лонг в дозе 1000 мг при приеме два раза в сутки по сравнению с однократным приемом в дозе 2000 мг. Динамика уровня гликогемоглобина (сни-

жение в среднем на 1,0%) в обеих группах была сходной.

Исследования продемонстрировали, что риск развития любых нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших Глюкофаж® Лонг, на 50% ниже, чем при приеме метформина обычного высвобождения (рис. 2), а однократный прием препарата позволяет повысить приверженность пациентов к лечению [13].

Заключение

Метформин остается одним из основных препаратов для лечения СД 2 типа. Помимо высокой эффективности и безопасности важнейшими преимуществами метформина перед другими пероральными гипогликемическими препаратами являются отсутствие негативного влияния на массу тела пациентов или даже ее снижение, наличие дополнительных кардиопротективных свойств, возможность применения в комбинации с другими сахароснижающими средствами и использования у больных с сопутствующей умеренной почечной недостаточностью. Современные пролонгированные формы метформина (Глюкофаж® Лонг) сохраняют все достоинства традиционного метформина, а также характеризуются лучшей переносимостью и удобством применения, что способствует повышению приверженности пациентов к лечению. 🌐

эндокринология



ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

Уникальная¹ форма метформина замедленного высвобождения

Однократный приём – оптимальный контроль сахарного диабета 2 типа



- ▶ **Удобство применения – 1 раз в сутки^{2, 5}**
- ▶ **Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина³**
- ▶ **Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток⁴**
- ▶ **Оригинальный препарат метформина**



Входит в Перечень ЖНВЛП*

Сокращённая информация по назначению.

Торговое название препарата: ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ. МНН: Метформин (Metformin). Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия 500 мг и 750 мг. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Способ применения и дозы: Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Глюкофаж® Лонг является 500 мг (750 мг) один раз в сутки во время ужина. Для пациентов, уже получающих лечение метформин, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. Глюкофаж® Лонг 500 мг. Комбинация с инсулином: обычная начальная доза Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 500 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Максимальная рекомендованная доза Глюкофаж® Лонг – 4 таблетки 500 мг в сутки. Если при приёме максимальной рекомендованной дозы 1 раз в день во время ужина не удалось достичь адекватного контроля гликемии, тогда максимальная доза может быть разделена на два приёма: 2 таблетки 500 мг – во время завтрака и 2 таблетки 500 мг – во время ужина. Глюкофаж® Лонг 750 мг. Рекомендованная доза Глюкофаж® Лонг составляет 2 таблетки по 750 мг один раз в день. Если при приёме рекомендованной дозы не удалось достичь адекватного контроля гликемии, возможно увеличение дозы до максимальной – 3 таблетки по 750 мг Глюкофаж® Лонг 1 раз в день. Комбинация с инсулином. Обычная начальная доза Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 750 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Максимальная рекомендованная доза Глюкофаж® Лонг – 3 таблетки 750 мг. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение функции почек; острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация, тяжёлые инфекционные заболевания, шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печёночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз; применение в течение менее 48 ч. до и в течение 48 ч. после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение гипокалорийной диеты; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению. Побочное действие (часто и очень часто). Часто: нарушение вкуса; очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet, 2005; 44(7): 721-729. 3. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin, 2004; 20: 565-72. 4. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I. et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two doubleblind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab, 2005; 7: 28-39. 5. Инструкция по применению. * Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.». Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Такэда Фармэсьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.glucophage.ru. Дата выхода рекламы: август 2014 г.



Литература

1. www.diabet-news.ru/sovet/firm/13.shtm.
2. Bailey C.J., Day C. Metformin: its botanical background // Practical Diabetes Int. 2004. Vol. 21. № 3. P. 115–117.
3. Metformin – life begins at 50: A symposium held on the occasion of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam // British Journal of Diabetes & Vascular Disease. Vol. 7. P. 247–252.
4. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Романова Е.В. Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры инсулина с широким спектром действия // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011. № 3. С. 30–34.
5. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin Cellular mechanism of action of metformin // Diabetes Care. 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.
6. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
7. Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 5. P. 735–740.
8. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. № 9. P. 574–579.
9. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 7. P. 2074–2081.
10. Saeedi R., Parsons H.L., Wambolt R.B. et al. Metabolic actions of metformin in the heart can occur by AMPK-independent mechanisms // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 294. № 6. P. 2497–2506.
11. Matthaei S., Hamann A., Klein H.H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // Diabetes. 1991. Vol. 40. № 7. P. 850–857.
12. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 2. P. 713–718.
13. Мкртумян А.М. Метформин с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж Лонг) – высокоэффективный и безопасный препарат первой линии в лечении сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. 2011. № 13. Т. 19. С. 838–841.
14. Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer // Diabetologia. 2011. Vol. 54. № 2. P. 219–222.
15. Golay A. Metformin and body weight // Int. J. Obes. (Lond.). 2008. Vol. 32. № 1. P. 61–72.
16. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.
17. Najeed S.A., Khan I.A., Molnar J., Somberg J.C. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K⁺ channel effect // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. № 10. P. 1103–1106.
18. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 6. P. 1213–1218.
19. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and heart failure: never say never again // Expert Opin. Pharmacother. 2012. Vol. 13. № 1. P. 1–8.
20. Bonnet F., Gauthier E., Gin H. et al. Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function // Diabetes Metab. 2011. Vol. 37. Suppl. 2. P. 1–25.
21. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 6. P. 1431–1437.
22. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. № 4. P. 621–629.

Glucophage® Long: Superior Tolerability, Safety, Efficacy and Good Patients' Adherence

A.M. Mkrumyan

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

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrumyan, vagrashot@mail.ru

Metformin is characterized by high efficacy and safety in type 2 diabetes patients. Additional advantages of metformin include absence of weight gain or even weight reduction, cardioprotective properties, good combinability with other hypoglycemic drugs and acceptability for patients with mild or moderate renal failure. Modern metformin formulations (Glucophage® Long) offer all benefits of traditional metformin along together with better tolerability and usability which result in improved patients' adherence.

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



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я
Международная
специализированная
выставка



аптека

МОСКВА

2014

8-11
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

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

ОРГАНИЗАТОР

МОСКВА, РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA, AUSTRIA

EUROEXPO

Exhibitions and Congress Development GmbH

www.aptekaexpo.ru



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Сахарный диабет 2 типа: выбор сахароснижающего препарата

Е.В. Бирюкова

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

Стремительный рост распространенности сахарного диабета 2 типа – одна из глобальных проблем мирового здравоохранения. На успешное лечение заболевания можно рассчитывать, только четко понимая его патогенез. В связи с этим чрезвычайно важной задачей представляется достижение уровня гликемии, близкого к норме. Однако задача осложняется тем, что в силу патологии почек и печени у ряда больных сахарным диабетом 2 типа применение некоторых сахароснижающих препаратов ограничено. Кроме того, эффективному лечению препятствует и то обстоятельство, что большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеют избыточную массу тела, которая с возрастом увеличивается. О наиболее эффективной терапии в подобных ситуациях рассказывается в статье.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, инкретины, инсулинорезистентность, линаглиптин

В настоящее время около 200 млн жителей планеты страдают сахарным диабетом (СД). Согласно прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения, число больных СД к 2015 г. превысит 300 млн человек. С учетом преждевременной инвалидизации пациентов и высокой смертности вследствие сосудистых осложнений эффективное лечение гипергликемии является чрезвычайно важной задачей. Частоту этих нежелательных явлений можно значительно снизить за счет достижения уровня гликемии, близкого к норме [1–3]. Медикаментозное снижение гипергликемии достигается на фоне приема препаратов, влияющих на основные патогенетические звенья этого нарушения. В развитии СД 2 типа особая роль принадлежит двум механизмам – прогрессиру-

ющему нарушению функции бета-клеток поджелудочной железы и выраженности инсулинорезистентности. При манифестации СД 2 типа секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность тканей к нему – на 70% [4]. В целях предотвращения дальнейшей потери инсулиносекреторного потенциала бета-клеток поджелудочной железы именно этот период заболевания наиболее значим. Заболевание носит прогрессирующий характер, и вследствие снижения количества активно функционирующих бета-клеток достижение клинического эффекта со временем становится более затруднительным. К тому же традиционные пероральные сахароснижающие препараты не способны восстановить функцию бета-клеток [3, 5, 6]. Согласно существующей концепции сниженного эффекта инкре-

тинов при СД 2 типа именно инкретины ответственны за 50–70% постпрандиальной секреции инсулина [6–8]. Речь идет о гормонах желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Инсулинотропный эффект инкретинов проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови. Считается, что пептиды активируют накопление запасов инсулина в бета-клетках, стимулируя биосинтез инсулина, что обусловлено активацией транскрипции гена проинсулина и инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [8, 9]. У больных СД 2 типа эффективность эндогенных инкретинов снижается, что может быть связано с нарушением процессов секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом ГПП-1 и ГИП или нечувствительностью клеточных рецепторов к инкретинам [5, 7]. С учетом последних данных о патофизиологии данного состояния, влиянии различных терапевтических стратегий на темпы прогрессирования заболевания, развитие осложнений и исходы у больных СД созданы принципиально новые сахароснижающие препараты [10, 11]. Кроме того, рассматриваются устоявшиеся взгляды на подходы к ведению пациентов с СД. Современные требования к сахароснижающей терапии предпо-



лагают не только эффективный и безопасный контроль гликемии, но также низкий риск развития гипогликемии и прибавки массы тела, отсутствие негативного влияния на сердечно-сосудистые исходы [1, 12–14]. Лечение должно быть направлено как на достижение контроля гликемии, так и на предупреждение прогрессирования СД 2 типа за счет снижения инсулинорезистентности и улучшения функции бета-клеток [5]. Клиническое значение имеют пути метаболизма и выведения сахароснижающих средств. Дело в том, что вследствие патологии почек и печени у ряда больных СД 2 типа применение некоторых препаратов может быть ограничено [15–17].

Инкретин-направленная терапия

Сегодня особая роль в оказании помощи больным СД 2 типа принадлежит инкретин-направленной терапии. Ее создание и внедрение в клиническую практику стало поворотным моментом в лечении заболевания [10, 18, 19]. У врачей появилась возможность обеспечивать контроль уровня гликемии, близкого к физиологическому, без риска гипогликемии (выработка инсулина и подавление секреции глюкагона исключительно в ответ на гипергликемию) [3, 13, 20]. К лекарственным средствам, действие которых основано на эффектах инкретинов, относятся ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), без которых лечение СД 2 типа представить невозможно. Ингибирование фермента ДПП-4 позволяет решить ряд проблем, связанных с использованием аналогов ГПП-1. В частности, это касается режима введения (инъекции) и такого нежелательного явления, как тошнота [9–11].

Уникальный механизм действия позволяет применять препараты группы иДПП-4 как в виде монотерапии, так и в сочетании с традиционными средствами [18, 11, 21]. Они назначаются независимо от приема пищи, в целом отличаются хорошей переносимостью, в рамках монотерапии снижают HbA1c на 0,5–1,06%, характери-

зуются низким риском развития гипогликемических состояний и потенциально протективным эффектом в отношении бета-клеток [5, 10, 13]. Эти препараты оказывают нейтральный эффект в отношении массы тела, что немаловажно, поскольку ее контроль при СД 2 типа – второй после HbA1c по значимости параметр [6, 12, 22]. Ингибиторы ДПП-4 имеют преимущество перед другими сахароснижающими средствами [7] и рассматриваются в качестве препаратов второй линии при неэффективности терапии метформином. Однако их применение на ранних стадиях заболевания при наличии противопоказаний и/или непереносимости метформина приносит ощутимую пользу. Нельзя не отметить высокий сердечно-сосудистый потенциал иДПП-4. Препараты обеспечивают эффективный гликемический контроль и обладают благоприятным сердечно-сосудистым профилем [9, 10, 12, 13].

Клинические возможности линаглиптина

Одним из последних иДПП-4 в арсенале эндокринологов появился линаглиптин (Тражента). Его молекула имеет ксантиновую структуру, благодаря чему препарат активно связывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности [23, 24]. Особые фармакологические свойства молекулы линаглиптина отличают его от других представителей иДПП-4 и обуславливают хороший клинический эффект у пациентов с СД 2 типа, в том числе у особых (определенных) категорий пациентов, у которых использование других сахароснижающих препаратов может быть ограничено [7, 16, 17]. Линаглиптин можно применять у большинства больных СД 2 типа с осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Линаглиптин характеризуется высоким профилем безопасности, минимальным выведением через почки – лишь 5% перорально при-

нятого препарата экскретируется этим путем. Кроме того, данное лекарственное средство не подвергается метаболизму в печени, что обуславливает низкий риск лекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизируемыми в печени [23, 24].

Благодаря однократному приему линаглиптина в дозе 5 мг независимо от приема пищи повышается приверженность пациентов терапии. Коррекции дозы препарата при наличии нарушений функции почек и печени не требуется [16, 17, 23].

За время, прошедшее с момента появления в клинической практике линаглиптина, накоплена мощная доказательная база, свидетельствующая о сахароснижающей эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата при применении в разных режимах (монотерапии, двойной и тройной комбинированной терапии), в том числе в комбинации с базальным инсулином [19, 21, 22, 25]. При этом максимальный терапевтический эффект наблюдался у пациентов с высокими исходными значениями HbA1c [26].

В последних рекомендациях метформин рассматривается как средство первой линии в лечении СД 2 типа [12, 27]. В клинической практике на этапе инициации сахароснижающей терапии нередко встречаются ситуации, когда терапия метформином не показана вследствие непереносимости или наличия противопоказаний к применению. Рассмотрим варианты дальнейшего лечения в таких случаях.

Интересные данные были получены в двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании, включавшем пациентов с СД 2 типа и непереносимостью метформина из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта или противопоказаний к терапии метформином вследствие нарушения функции почек [18]. Больные СД 2 типа были рандомизированы на две группы. Первая группа (n = 151) получала линаглиптин 5 мг, вторая (n = 76) – в течение 18 недель плацебо с заменой на глимепирид

эндокринология



до 4 мг и продолжением терапии еще 34 недели. Изменение уровня HbA1c с поправкой на плацебо составило -0,6% после 18 недель (95%-ный доверительный интервал (ДИ) -0,88... -0,32, $p < 0,0001$) и сохранялось на протяжении 34 недель последующей двойной слепой фазы. При этом уровень HbA1c снижался до аналогичного уровня у пациентов, получавших плацебо и переведенных на глимепирид. Частота нежелательных явлений была аналогичной между группами в первые 18 недель и на протяжении всего исследования. Однако в группе линаглиптина регистрировалось меньше случаев гипогликемии (2,2 по сравнению с 7,8%) и не отмечалось увеличения массы тела по сравнению с глимепиридом (динамика относительно исходного веса -0,2 и +1,3 кг соответственно). Как известно, эффективному лечению СД 2 типа препятствует и то обстоятельство, что большинство пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу. С возрастом она, как правило, увеличивается, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [3].

Если терапия метформином неэффективна...

В связи с прогрессирующим характером СД 2 типа достигать необходимого терапевтического эффекта на монотерапии со временем становится сложнее. Поэтому многие пациенты нуждаются в комбинированной сахароснижающей терапии. В схему лечения может быть введен ПСМ, но его прием часто ассоциируется с увеличением массы тела и риска гипогликемии [3, 9, 12]. В данном случае альтернативой

может стать комбинированная терапия метформином и иДПП-4, клиническая значимость которой подтверждена в ходе исследований [7, 22, 26].

Возрастающий интерес к комбинации метформина и иДПП-4 вполне понятен. При такой терапии происходит одновременное воздействие на различные патофизиологические звенья заболевания, что гарантирует высокий сахароснижающий потенциал – уменьшение HbA1c может достигать 1,7% [10, 11]. В этом случае механизм действия иДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина – снижение эндогенной продукции глюкозы печенью и улучшение чувствительности тканей к инсулину. Такая комбинация характеризуется низким риском развития гипогликемий [20, 28]. Напомним, что применение метформина не способствует высвобождению инсулина. В свою очередь иДПП-4 обладают глюкозозависимым сахароснижающим эффектом, то есть оказывают влияние только при повышенном уровне гликемии.

При выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа предпочтительно следует отдавать предпочтение, на фоне приема которых масса тела не увеличивается (у большинства пациентов она повышена изначально). К сахароснижающим препаратам, потенциально увеличивающим массу тела, относятся производные ПСМ, тиазолидиноны, инсулин. Метформин и иДПП-4 нейтральны в отношении влияния на массу тела. В этом преимущество данных препаратов и их комбинации [5, 12, 21].

Многие врачи рассматривают иДПП-4 в качестве альтернативы ПСМ в тех случаях, когда достичь компенсации заболевания метформином у больных не удается. Линаглиптин эффективен и хорошо переносится в составе комбинированной терапии [22, 26]. Одним из весомых аргументов в пользу такого выбора служат результаты клинического исследования (104 недели), посвященного оценке долгосрочной эффектив-

ности и безопасности линаглиптина по сравнению с глимепиридом в качестве второй линии терапии [25]. Больные СД 2 типа с недостаточным контролем гликемии, несмотря на терапию метформином, были рандомизированы на две группы. Первая группа ($n = 777$) получала линаглиптин 5 мг, вторая ($n = 775$) – глимепирид до 4 мг в течение двух лет. По выраженности сахароснижающего эффекта относительно исходного уровня HbA1c добавление линаглиптина к метформину не уступало комбинации метформина и глимеперида. При этом отмечалось значительно меньше случаев гипогликемии на фоне терапии линаглиптином по сравнению с глимепиридом, несмотря на одинаковую степень снижения значений HbA1c в обеих группах. По окончании исследования линаглиптин продемонстрировал преимущество перед глимепиридом в ходе длительной терапии, о чем свидетельствовал процент пациентов, достигших HbA1c $< 7\%$, без гипогликемии и увеличения массы тела. Существенно больше пациентов, получавших линаглиптин, достигло HbA1c $< 7\%$ без гипогликемии и увеличения массы тела по сравнению с пациентами из группы глимеперида – 54,1 и 22,9% соответственно (отношение рисков (ОР) 3,86 [95% ДИ 2,63–5,68], $p < 0,0001$) (рис. 1). Безусловно, сопутствующие терапии ПСМ гипогликемии и повышение массы тела у пациентов с СД 2 типа приводят к дальнейшему увеличению сердечно-сосудистого риска, который и без того высок у такой категории пациентов [1, 3]. В то же время полученные данные свидетельствуют о хорошем профиле сердечно-сосудистой безопасности при долгосрочном применении линаглиптина (рис. 2) [7, 25, 29]. Линаглиптин может эффективно использоваться в комбинированной терапии как с метформином, ПСМ, так и с инсулином [14, 21, 22]. Добавление линаглиптина к базальному инсулину позволяет значительно улучшить гликемический контроль независимо от вида базального инсулина, возраста па-

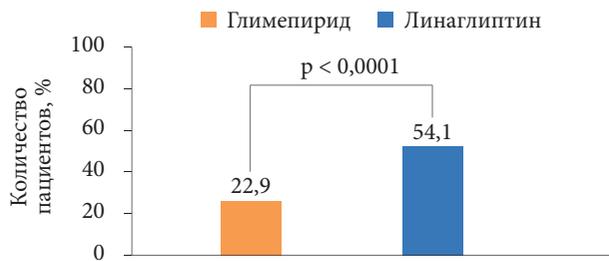


Рис. 1. Пациенты с СД 2 типа, достигшие HbA1c $< 7\%$, без гипогликемии и увеличения массы тела в течение двух лет терапии



Рис. 2. Достоверное снижение на 54% относительного риска по подтвержденным сердечно-сосудистым событиям на фоне приема линаглиптина

циентов, степени нарушения функции почек. При этом эффективный контроль гликемии на фоне терапии линаглиптином не сопровождается увеличением частоты развития гипогликемии [19].

Значительный интерес представляют результаты долгосрочных клинических исследований линаглиптина (n = 2121), в которых терапия препаратом и наблюдение за пациентами продолжались до двух лет [29] (рис. 3).

Было проанализировано четыре режима использования линаглиптина: монотерапия, терапия в комбинации с метформином, терапия в комбинации с метформином и ПСМ и терапия первой линии в комбинации с пиоглитазоном в течение 24 недель с последующим расширением исследования до 102 недель и теми же режимами терапии линаглиптином (n = 1532). Пациентам, ранее получавшим плацебо, был добавлен линаглиптин.

В когорте пациентов, продолжавших терапию линаглиптином в течение двух лет, отмечалось стойкое сохранение достигнутых на 24-й неделе уровней контроля гликемии со снижением уровня HbA1c на 0,8% (коэффициент устойчивости за 78 недель терапии – 0,14%, p < 0,0001). Целевых значений

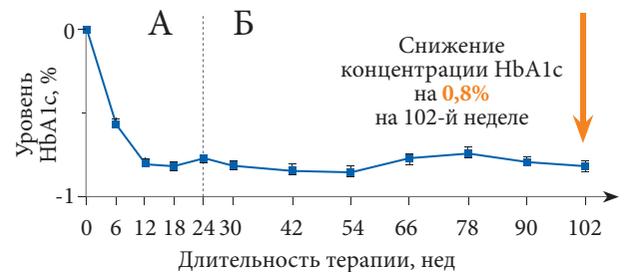
HbA1c от < 7,0% на 78-й неделе терапии достигли 42,3% пациентов, в группе изначально получавших линаглиптин в монотерапии или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, и 46,1% пациентов, в группе получавших плацебо в предыдущих исследованиях, которым в фазе расширенного исследования вместо плацебо была назначена монотерапия линаглиптином.

При выборе сахароснижающего средства не следует забывать о сердечно-сосудистой безопасности [1, 2, 13]. Результаты широкомасштабных исследований продемонстрировали, что гипогликемия является независимым фактором сердечно-сосудистого риска [20, 30]. Длительное время гипогликемия при СД 2 типа расценивалась как неизбежное состояние. В то же время линаглиптин, как и другие ИДПП-4, характеризуется крайне низким риском развития гипогликемических состояний [7, 11, 18]. У врачей, наконец, появилась возможность достигать и поддерживать уровень HbA1c, близкий к норме, при низком риске развития гипогликемий. Повышение такого риска отмечалось только при комбинированной терапии линаглиптином и ПСМ. В связи

с этим в инструкцию по применению препарата было внесено соответствующее предупреждение [14, 21, 23].

С позиций сердечно-сосудистой безопасности следует отметить, что применение линаглиптина не отражалось на параметрах интервала QT на электрокардиограмме, удлинении которого ассоциируется с сердечными аритмиями [31]. Причем даже двадцатикратно увеличенная доза линаглиптина не приводила к увеличению интервала QT.

Принимая во внимание высокий сердечно-сосудистый риск у больных СД 2 типа, уместно остановиться на данных объединенного анализа восьми проспективных клинических исследований III фазы



А – плацебоконтролируемая двойная слепая фаза
Б – открытая продленная фаза

Рис. 3. Стойкое и значимое снижение уровня HbA1c в течение двухлетней терапии линаглиптином



с участием 5239 пациентов с СД 2 типа (линаглиптин принимали 3319 больных, препарат сравнения – 1920 пациентов) [32]. Первичной конечной точкой исследования были сердечно-сосудистая смерть или время до сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Согласно результатам исследования применение линаглиптина не ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа. ОР для первичной конечной точки продемонстрировало более низкий риск развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема линаглиптина по сравнению с другими препаратами (ОР 0,34 [95% ДИ 0,16–0,70]).

Полученные результаты очень важны для определения эффективной стратегии сахароснижающей терапии, направленной на улучшение отдаленного прогноза у больных СД 2 типа.

Особые требования предъявляются к долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих средств [1, 2, 13]. Наиболее широко сердечно-сосудистая безопасность линаглиптина будет изучена в исследовании Carmelina (плацебоконтролируемом исследовании, посвященном сердечно-сосудистой безопасности и почечным исходам на фоне терапии линаглиптином) и Carolina (прямым сравнением линаглиптина и глимепирида в отношении сердечно-сосудистых исходов). Окончательные результаты этих исследований ожидаются к 2017–2018 гг.

Применение линаглиптина в особых клинических случаях

СД 2 типа нередко сочетается с хронической болезнью почек (ХБП), патологией печени, что требует не только эффективной, но и безопасной сахароснижающей терапии [15, 17, 33].

Диабетическая нефропатия представляет собой одно из наиболее серьезных и инвалидирующих последствий СД 2 типа. Со временем примерно у трети больных СД 2 типа может развиваться ХБП

[34]. Нарушение почечной функции накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающего средства [3, 16, 35]. Кроме того, ХБП вносит лепту в повышение риска гипогликемий вследствие сниженного клиренса креатинина и приема некоторых сахароснижающих средств, а также нарушения ренального глюконеогенеза и требует от сахароснижающей терапии минимизации побочных рисков [35]. Напомним, что 95% перорально принятого линаглиптина экскретируется желчью через пищеварительный тракт, поэтому нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетику такого иДПП-4 [16, 23].

Длительное использование линаглиптина безопасно при любом нарушении функции почек. Более того, в отличие от других иДПП-4 коррекции дозы линаглиптина не требуется [7, 16, 23].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [35] изучали эффективность и безопасность линаглиптина у 133 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м²). Линаглиптин добавляли к уже применявшейся сахароснижающей терапии (инсулин или любая комбинация с инсулином; ПСМ или глиниды в качестве монотерапии; пиоглитазон или любые другие препараты, за исключением иДПП-4) при неадекватно контролируемой гипергликемии (исходный уровень HbA1c – 7,0–10,0%).

Применение линаглиптина 5 мг привело к клинически значимому снижению уровня HbA1c на 0,8% после 12 недель терапии, которое сохранялось до 52-й недели (изменение -0,72% по сравнению с исходным значением). В группе плацебо к этому сроку снижение уровня HbA1c составило 0,01%. Терапия линаглиптином хорошо переносилась пациентами: частота любых и серьезных нежелательных явлений была сходной в группах линаглиптина и плацебо. Функция почек в целом оставалась стабиль-

ной на протяжении всего периода исследования. Кроме того, не отмечалось различия в частоте тяжелой гипогликемии по сравнению с группой плацебо. Таким образом, линаглиптин продемонстрировал эффективность и высокий профиль безопасности у больных СД 2 типа с тяжелой почечной недостаточностью.

Среди сопутствующих нарушений у больных СД 2 типа нередко встречается патология печени, в структуре которой неалкогольная жировая болезнь печени занимает первое место (70%) [17]. Кроме того, СД 2 типа выявляется у 30% пациентов с циррозом печени [15]. Это объясняет высокие требования к безопасности сахароснижающей терапии у больных с нарушениями функции печени. Однако выбор препаратов в данной клинической ситуации не так широк.

В клиническом исследовании у пациентов с СД 2 типа и нарушениями функции печени разной степени тяжести, включая острый цирроз с портальной гипертензией, линаглиптин не вызывал дальнейшего ухудшения функции печени, частота побочных эффектов не возрастала, гипогликемические реакции не выявлялись [17]. Линаглиптин – практически единственный иДПП-4, который можно без ограничений применять у пациентов со сниженной функцией печени. Даже при тяжелом нарушении функции печени коррекции дозы линаглиптина не требуется [23].

Среди пациентов с СД 2 типа немало лиц старших возрастных групп. Приоритет в такой клинической ситуации следует отдавать сахароснижающим препаратам с минимальным риском гипогликемий [2, 20, 34]. Кроме того, необходим тщательный контроль функции почек, поскольку у больных СД 2 типа пожилого возраста может наблюдаться нормальная концентрация креатинина в крови на фоне низкой СКФ [30]. В этой связи при длительном применении более безопасны сахароснижающие средства с минимальным выведением через почки, метаболиты которых выводятся преимущественно



Улучшая контроль, заботимся о пациенте¹

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

Значимое снижение гликемии

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

Длительный и надежный контроль гликемии

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

Уникальный профиль безопасности и переносимости

- сравнимый с плацебо⁵

Одна дозировка один раз в день⁶

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



Реклама

BILLY-PW-47-120413

⁶В комбинации с метформином и сульфонилмочевиней

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

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

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

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

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



венно с желчью и через кишечник. Об эффективности и о хорошем профиле безопасности линаглиптина при лечении больных СД 2 типа пожилого возраста свидетельствуют результаты семи плацебоконтролируемых клинических исследований III фазы. В исследованиях принимали участие пациенты в возрасте ≥ 65 лет ($n = 1331$), длительность исследований составляла 24–52 недели [36]. Профиль безопасности препарата оценивали исходя из частоты и тяжести нежелательных явлений с акцентом на гипогликемии. Первичной конечной точкой эффективности было изменение значений HbA1c. В общей сложности 841 пациент принимал линаглиптин 5 мг один раз в день, 490 пациентов – плацебо. Средний возраст участников исследований составил $71,0 \pm 4,6$ года, среднее исход-

ное значение HbA1c – $8,0 \pm 0,8\%$; 63,5% пациентов получали терапию двумя или более сахароснижающими препаратами. Общее количество нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, было сравнимо в группах линаглиптина и плацебо – 18,1 и 19,8% соответственно. Гипогликемия отмечалась у 21,4% пациентов из группы линаглиптина и у 25,7% – из группы плацебо. При этом эпизодов тяжелой гипогликемии в группе линаглиптина было меньше, чем в группе плацебо, – 1 и 1,8% соответственно. На 24-й неделе терапии плацебо-скорректированное значение HbA1c на фоне терапии линаглиптином составило $-0,62 \pm 0,06\%$ (95% ДИ $-0,73... -0,51$). Результаты демонстрируют, что терапия линаглиптином в данной возрастной группе эффективна,

хорошо переносится, способствует достижению индивидуальных гликемических целей и главное – позволяет контролировать гипогликемические риски у пожилых пациентов с СД 2 типа.

Заключение

Линаглиптин является иДПП-4 с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности. Препарат можно назначать широкому кругу пациентов с СД 2 типа. Сочетание хорошей переносимости, удобного режима приема и дозирования, низкого риска гипогликемий, нейтрального влияния на массу тела, отсутствие негативного воздействия на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ограничений по применению при патологии печени и почек делают линаглиптин препаратом выбора.

Литература

1. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 6. P. 1260–1266.
2. Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities // *Pharmacotherapy*. 2008. Vol. 28. № 2. P. 193–206.
3. Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M. et al. Drug treatment of type 2 diabetes // *Presse Med*. 2007. Vol. 36. № 2. Pt. 2. P. 269–278.
4. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. et al. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol*. 2006. Vol. 155. № 4. P. 615–622.
5. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.
6. Philippe J., Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents? // *Int. J. Clin. Pract*. 2009. Vol. 63. № 2. P. 321–332.
7. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review // *Diabetes Obes. Metab*. 2011. Vol. 13. № 1. P. 7–18.
8. Vilsboll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. № 3. P. 357–366.
9. Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions // *Clin. Pharmacokinet*. 2010. Vol. 49. № 9. P. 573–588.
10. Aroda V.R., Henry R.R., Han J. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review // *Clin. Ther*. 2012. Vol. 34. № 6. P. 1247–1258.
11. Pratley R.E., Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin*. 2007. Vol. 23. № 4. P. 919–931.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. М., 2013.
13. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.
14. Lewin A.J., Arvay L., Liu D. et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Ther*. 2012. Vol. 34. № 9. P. 1909–1919.
15. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Gonzalez-Gonzalez J.A., Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management // *World J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 15. № 3. P. 280–288.
16. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin // *Diabetes Obes. Metab*. 2011. Vol. 13. № 10. P. 939–946.
17. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin // *Diabetes Obes. Metab*. 2011. Vol. 13. P. 939–946.
18. Barnett A.H., Patel S., Harper R. et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-con-

эндокринология



- trolled extension // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 12. P. 1145–1154.
19. *Yki-Jarvinen H., Rosenstock J., Duran-Garcia S. et al.* Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a \geq 52-week randomized, double-blind study // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 12. P. 3875–3881.
 20. *Amiel S.A., Dixon T., Mann R., Jameson K.* Hypoglycaemia in Type 2 diabetes // *Diabet Med.* 2008. Vol. 25. № 3. P. 245–254.
 21. *Schernthaner G., Barnett A.H., Emsler A. et al.* Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 5. P. 470–478.
 22. *Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al.* Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes // *Diabet Med.* 2010. Vol. 27. № 12. P. 1409–1419.
 23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. Регистрационное удостоверение ЛП-001430.
 24. *Blech S., Ludwig-Schwelling E., Grafe-Mody E.U. et al.* The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans // *Drug. Metab. Dispos.* 2010. Vol. 38. № 4. P. 667–678.
 25. *Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al.* 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9840. P. 475–483.
 26. *Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.
 27. *Nordenstedt H., White D.L., El-Serag H.B.* The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma // *Dig. Liver. Dis.* 2010. Vol. 42. Suppl. 3. P. S206–214.
 28. *Haak T., Meinicke T., Jones R. et al.* Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 6. P. 565–574.
 29. *Gomis R., Owens D.R., Taskinen M.R. et al.* Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 8. P. 731–740.
 30. *Moens M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al.* Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. № 6. P. 1121–1127.
 31. *Ring A., Port A., Graefe-Mody E.U. et al.* The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and suprathreshold doses // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 72. № 1. P. 39–50.
 32. *Johansen O.E., Neubacher D., von Eynatten M. et al.* Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme // *Cardiovasc. Diabetol.* 2012. Vol. 11. № 3.
 33. *Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
 34. *Koro C.E., Lee B.H., Bowlin S.J.* Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 11. P. 2608–2617.
 35. *McGill J.B., Sloan L., Newman J. et al.* Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 2. P. 237–244.
 36. *Schernthaner G., Barnett A.H., Patel S. et al.* Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged \geq 65 years // *Diabetes Obes. Metab.* 2014.

Type 2 Diabetes Mellitus: Selection of Blood Glucose Lowering Drug

Ye.V. Biryukova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Endocrinology and Diabetology

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

Rapid increase of spread of type 2 diabetes mellitus represents one of the global problems for health care worldwide. Successful treatment of the disease may be expected only based on thorough understanding of its pathogenesis. Due to this, it is considered important to reach level of glycemia close to normal range. However, this task is complicated by development of renal and hepatic pathologies in some patients with type 2 diabetes mellitus resulting in restricted use of blood glucose lowering drugs. Moreover, effective treatment is hindered by the fact that majority of patients with type 2 diabetes mellitus are overweight and this situation deteriorates with age. Here, the most effective therapeutic approaches used in these cases are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, incretins, insulin resistance, linagliptin

Эндокринология



Препараты сульфонилмочевины в терапии сахарного диабета 2 типа: свойства, эффективность, безопасность глимепирида

Н.В. Зайцева

Адрес для переписки: Наталья Владиславовна Зайцева, nata.zaec@gmail.com

Препарат третьего поколения глимепирид – эффективное и безопасное средство в лечении сахарного диабета 2 типа у пациентов, не достигающих нормализации гликемии на фоне изменения образа жизни и приема препаратов первого ряда. Глимепирид можно применять в комбинации с другими сахароснижающими препаратами и инсулином пролонгированного действия. Препарат нейтрален в отношении массы тела, достаточно безопасен в отношении риска развития гипогликемических состояний у пожилых больных и пациентов с хронической болезнью почек. Применение глимепирида целесообразно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипогликемия, инсулинорезистентность, глимепирид

Сахарный диабет (СД) 2 типа – одно из самых распространенных хронических заболеваний, приводящее к снижению продолжительности и качества жизни. Неуклонный рост заболеваемости СД 2 типа связан с увеличением средней продолжительности жизни и числа больных ожирением.

Как правило, изначально нарушения углеводного обмена протекают бессимптомно, и при выявлении СД 2 типа многие пациенты уже имеют микро- и макрососудистые осложнения. Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа в 2–4 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Лечение, основанное на использовании

препаратов, характеризующихся высоким антигипергликемическим эффектом, минимальным количеством побочных реакций, удобством в применении, считается оптимальным и позволяет улучшить контроль над диабетом и сократить расходы на лечение его осложнений [1].

Причины нарушения углеводного обмена

В основе нарушений углеводного обмена при СД 2 типа лежит инсулинорезистентность (неадекватный биологический ответ клеток на достаточное физиологическое содержание инсулина в крови) и дисфункция бета-клеток поджелудочной железы. Различают

базальную и стимулированную секрецию инсулина. Базальная секреция инсулина постоянна, имеет место в отсутствие каких-либо экзогенных стимулов. Ее роль заключается в снижении базальной продукции глюкозы печенью, уровня глюкозы натощак и свободных жирных кислот. В бета-клетке выявлены два вида инсулиновых гранул. У каждого из них свое назначение. Первая фаза секреции инсулина регистрируется после внутривенного введения глюкозы, достигается за счет быстрого увеличения уровня ионов кальция в бета-клетке и создает ранний пик секреции за счет немедленного инсулинового ответа. Несмотря на то что количество выделяемого при этом инсулина всего около 10% от количества инсулина, секретиремого за сутки, значение раннего пика секреции в регуляции велико. Ранний пик секреции инсулина:

- ✓ вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя рост гликемии;
- ✓ подавляет липолиз и секрецию глюкагона;
- ✓ повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации глюкозы;
- ✓ удерживает прандиальную гликемию в пределах нормы.

Вторая, более продолжительная фаза секреции инсулина обеспечивается стабильным пулом гранул [2].



Классическим нарушением функции поджелудочной железы при СД 2 типа является отсутствие первой фазы секреции инсулина при внутривенном или пероральном введении глюкозы. У пациентов наблюдаются снижение реакции бета-клеток в ответ на другие секреторагоги, подавление пульсаторного характера секреции инсулина, уменьшение секреторных резервов, гиперпродукция проинсулина. Ведущую роль в развитии функциональных и структурных изменений бета-клеток играют возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, нарушение эффектов инкретинов и др. Гиперинсулинемия и постоянная гипергликемия сначала снижают чувствительность, а затем блокируют инсулиновые рецепторы. При этом в соответствии с уровнем гиперинсулиемии не только уменьшается количество инсулиновых рецепторов, но и подавляются пострецепторные механизмы, опосредующие их действие. На фоне гиперинсулиемии поступающие с пищей жиры депонируются жировой тканью, подавляется распад жира, что способствует прогрессированию ожирения. В результате усиливается инсулинорезистентность [3].

Международные и отечественные рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа

Патогенетические подходы к терапии отражены в алгоритме ведения пациентов с СД 2 типа, разработанном при совместном участии Американской диабетической ассоциации (American Dietetic Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) в 2006 г. и обновленном в 2009 г. с целью стандартизации оказания медицинской помощи больным на разных стадиях заболевания. Некоторые позиции этого базового документа активно дискутировались [4]. В октябре 2009 г. был опубликован совместный алго-

ритм Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) и Американского колледжа эндокринологии (American College of Endocrinology – ACE), учитывающий основные недостатки алгоритма ADA/EASD. Принципиальными отличиями алгоритма AACE/ACE-2009 от алгоритма ADA/EASD-2009 являются:

- стратификация лечения в зависимости от исходного уровня HbA1c;
- использование всех зарегистрированных классов сахароснижающих препаратов;
- приоритет эффективности и безопасности лечения над стоимостью и длительностью использования в клинической практике.

Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) в 2011 г. разработал Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа, приняв за основу алгоритм AACE/ACE-2009. Международные клинические рекомендации полностью вошли в шестое издание алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД в России в рамках федеральной программы «Сахарный диабет». В 2012 г. были изданы обновленные рекомендации ADA/EASD, также учитывающие современные взгляды на лечение больных СД 2 типа. Кроме того, национальные и международные программы по терапии СД 2 типа ежегодно обновляются и дополняются с учетом последних данных.

Этапы терапии

Главная цель лечения СД 2 типа – достижение уровня глюкозы крови, максимально приближенного к норме, без высокого риска гипогликемий, сохранение функции бета-клеток и снижение инсулинорезистентности.

Индивидуальный подход к больному и определение индивидуального целевого уровня HbA1c – два основных фактора, влияющих на выбор сахароснижающей терапии.

Механизмы действия сахароснижающих препаратов различны, но в целом направлены на устранение трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии при СД 2 типа: нарушения секреции инсулина поджелудочной железой, периферической инсулинорезистентности и избыточной продукции глюкозы печенью.

К настоящему моменту накоплен большой клинический опыт использования таблетированных сахароснижающих препаратов различных групп (бигуанидов, препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-гамма), ингибиторов глюкозидаз, глинидов, агонистов рецепторов глюконоподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Их роль в терапии СД четко определена.

Первый этап лечения СД 2 типа предусматривает изменение образа жизни. И это понятно: снижение массы тела и увеличение физической нагрузки благоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Правда, поддерживать уровень гликемии в норме немедикаментозными методами лечения удается далеко не всем пациентам. Именно поэтому одновременно с модификацией образа жизни целесообразно начинать терапию метформином, ингибиторами ДПП-4 или агонистами рецепторов ГПП-1. Если по истечении шести месяцев нецелевой уровень гликированного гемоглобина сохраняется или снижается менее чем на 0,5%, рекомендуется перейти ко второму этапу.

Второй этап терапии СД 2 типа предусматривает усиление медикаментозной терапии. Причем выбор препарата определяется уровнем HbA1c. Кроме того, учитываются особенности течения СД, сопутствующие заболевания, возраст, стаж диабета, что формирует индивидуальные целевые показатели гликемии. У молодых пациентов с целью предупреждения поздних осложнений рекоменду-

Эндокринология



ется добиваться поддержания гликемии натощак и через два часа после еды, а также HbA1c на уровне, близком к норме. У пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией необходимо поддерживать гликемию натощак и в течение дня на более высоком уровне в связи с большей вероятностью развития гипогликемий.

В последних рекомендациях Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF-2013), ADA-2014, РАЭ-2011, базирующихся на крупномасштабных международных клинических исследованиях (ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Dimicron Modified Released Controlled Evaluation, ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, VADT – Veteran Affairs Diabetes Trial), особое внимание уделяется гипогликемическим состояниям и их последствиям. Доказано, что сердечно-сосудистые осложнения и летальный исход чаще имеют место при интенсифицированном снижении уровня гликемии, наличии гипогликемических эпизодов (особенно тяжелых гипогликемий) [5]. В группу риска развития тяжелой гипогликемии входят пациенты:

- пожилого возраста;
- с длительным течением СД;
- нарушенным распознаванием гипогликемии;
- сниженной функцией почек и печени;
- получающие бета-блокаторы (особенно неселективные или слабоселективные).

Приоритет в подобной клинической ситуации следует отдавать

средствам с минимальным риском развития гипогликемий [4].

ПСМ при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5% не являются препаратами выбора. Монотерапия ПСМ, за исключением глибенкламида, может быть альтернативой метформину или другим препаратам первого ряда (при наличии противопоказаний или непереносимости). При уровне HbA1c 7,6–9,0% уже в дебюте следует назначать комбинированную терапию. При неэффективности двухкомпонентной схемы возможно сочетание трех сахароснижающих препаратов или начало инсулинотерапии.

ПСМ, как и метформин, имеют полувектовой клинический опыт использования. Механизм действия максимально реализуется только при сохраненной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и обусловлен связыванием ПСМ со специфическими рецепторами плазматической мембраны бета-клеток, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых калиевых каналов плазматических мембран. Как только ПСМ связывается с рецептором, АТФ-зависимый канал бета-клетки закрывается, поступление калия из внеклеточного пространства внутрь бета-клетки блокируется. Это вызывает деполяризацию клеточной мембраны. В ответ потенциал-зависимые кальциевые каналы клеточной мембраны открываются, кальций поступает в бета-клетку, его концентрация в ней повышается, что стимулирует секрецию инсулина [6].

Глимепирид – препарат выбора

За последние десятилетия было создано три поколения ПСМ. Препараты первого поколения толбутамид и хлорпропамид имели существенный недостаток: их взаимодействие с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний, иногда приводило к развитию тяжелых эпизодов гипогликемии. При разработке препаратов второго поколения (гликлазида, глипизида, глибенкламида) данная проблема была частично решена. В отличие от предшественников препараты второго поколения не вызывают гипогликемию при сочетанном применении. Вместе с тем их использование сопровождается по крайней мере тремя неблагоприятными эффектами (табл. 1) [4]:

- ✓ эпизодами гипогликемии, в частности при нерегулярном приеме пищи, физической нагрузке и сочетанном применении с некоторыми лекарственными средствами;
- ✓ увеличением массы тела;
- ✓ возможным отрицательным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

Создание ПСМ третьего поколения (глимепирида, Амарила) позволило нивелировать такие эффекты [7]. Глимепирид связывается с участком рецептора сульфонилмочевины, молекулярная масса которого 65 кДа, тогда как другие ПСМ взаимодействуют с его субъединицей молекулярной массой 140 кДа. Глимепирид характеризуется меньшей аффинностью к рецептору и быстрой ассоциацией и диссоциацией в активном центре рецептора. Исходя из этого можно сделать вывод, что связывание с белком молекулярной массой 65 кДа обуславливает менее устойчивую блокаду рецепторов по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины, модулирует функцию высвобождения инсулина и ассоциируется с низкой вероятностью развития гипогликемии. Глимепирид связывается с рецептором в 2,5–3 раза быстрее, чем другие ПСМ, и отличается

Таблица 1. Эффективность, преимущества и недостатки ПСМ

| Препараты | Снижение HbA1c на монотерапии | Преимущества | Недостатки | Примечание |
|--|-------------------------------|--|---|--|
| Гликлазид Гликлазид МВ Глимепирид Гликвидон Гликлазид GITS Глибенкламид | 1,0–2,0% | <ul style="list-style-type: none"> ■ Быстрое достижение эффекта ■ Опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений ■ Низкая цена | <ul style="list-style-type: none"> ■ Риск гипогликемии ■ Быстрое развитие резистентности ■ Прибавка массы тела ■ Отсутствие четких данных по сердечно-сосудистой безопасности | Противопоказаны при почечной (кроме глимепирида, гликлазида, гликвидона) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности, лактации |



более быстрым началом действия. Из связи с рецептором глимепирид высвобождается в 8–9 раз быстрее, что обуславливает более редкие гипогликемические реакции [8]. В отличие от глибенкламида при приеме глимепирида сохраняется физиологическое подавление секреции инсулина при низком уровне глюкозы крови (например, при физической нагрузке). Таким образом, риск гипогликемии минимален [9]. Подобное свойство глимепирида делает его применение предпочтительным у физически активных больных СД 2 типа. Глимепирид стимулирует не только вторую, но и первую фазу секреции инсулина [10, 11]. Это очень важно, поскольку, как уже отмечалось, нарушение ранней секреции инсулина – один из патогенетических механизмов развития СД 2 типа. Улучшение второй и первой фаз секреции инсулина имеет значение с клинической точки зрения, в частности для предупреждения прогрессирования заболевания. В экспериментальных исследованиях показано, что глимепирид улучшает поступление глюкозы в клетки мышц, повышает синтез гликогена и снижает продукцию эндогенной глюкозы. Все это обеспечивает значимый гипогликемический эффект препарата. После приема внутрь глимепирид быстро всасывается, его биодоступность достигает 100% независимо от приема пищи. Более 90% глимепирида циркулирует в крови в связанном с белками плазмы виде, преимущественно с альбумином. Глимепирид подвергается биотрансформации в печени сначала до метаболита, обладающего 33%-ной активностью (от основного вещества). Далее образуется второй метаболит, не обладающий гипогликемической активностью. Около 60% метаболитов выводится почками, оставшиеся 40% – с калом (менее 1% вещества выводится в неизменном виде с мочой) [12–14]. Как продемонстрировали результаты клинических исследований, у пациентов, получавших глимепирид, значительно реже развивались

эпизоды гипогликемии по сравнению с пациентами, принимавшими глибенкламид [15–17]. Хорошая переносимость (отсутствие случаев гипогликемии) доказана в крупномасштабном постмаркетинговом наблюдательном исследовании. Из 22 000 пациентов, принимавших участие в исследовании, лишь у 0,3% развивалась гипогликемия. Среди больных, впервые применявших препарат, гипогликемия наблюдалась у 0,4% [18]. В двойном слепом исследовании GUIDE (GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients, 2004 г.) глимепирид в дозе 1–6 мг и Гликлазид МВ в дозе 30–120 мг сопоставимо снижали уровень гликозилированного гемоглобина и препрандиальную гликемию. Отметим, что суммарная частота подтвержденных гипогликемических состояний (% от всех симптоматических) в группе глимепирида была выше, чем в группе Гликлазида МВ (68,3 и 48,9% соответственно), при сопоставимых количествах подтвержденных и симптоматических гипогликемий. Однако при перерасчете количества пациентов, испытавших подтвержденные гипогликемии, на одного пациента различий между глимепиридом и Гликлазидом МВ не наблюдалось. Исследование имело ряд методологических недостатков, и его результаты были подвергнуты критике. Нельзя не вспомнить о флорентийском регистре, который привлек внимание данными о годовой смертности больных СД 2 типа, получавших комбинацию метформина и ПСМ. Самая высокая смертность регистрировалась у тех, кто получал метформин и глибенкламид. Показатель смертности был в 4 раза меньше при комбинации метформина и гликлазида и в 20 раз – при комбинации метформина и глимепирида [19]. Это можно объяснить частотой возникновения гипогликемий при использовании метформина в комбинации с ПСМ. Глибенкламид вызывает более

частое развитие гипогликемий по сравнению с гликлазидом или глимепиридом. Этот факт в настоящее время не вызывает сомнений и подтвержден соответствующими рекомендациями по использованию данных препаратов у больных СД 2 типа.

Необходимо отметить ряд экстрапанкреатических эффектов глимепирида:

- ✓ ингибирование глюконеогенеза в печени за счет повышения концентрации ингибитора глюконеогенеза фруктозы-2,6-бисфосфата, что позволяет снизить уровень гликемии натощак и между приемами пищи;
- ✓ антиатерогенное действие за счет уменьшения перекисного окисления липидов;
- ✓ снижение агрегации тромбоцитов за счет избирательного ингибирования циклооксигеназы, участвующей в образовании тромбосана A2 [20, 21].

Большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела. На фоне лечения ПСМ не отмечается какого-либо положительного влияния на данный показатель. Преимущество глимепирида состоит в том, что он не вызывает увеличения массы тела на фоне эффективного контроля гликемии, что достоверно показано в ряде исследований [7, 18, 22]. ПСМ взаимодействуют с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, расположенными не только в поджелудочной железе, но и в сосудах. Это может обуславливать отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему. Эффект глимепирида реализуется иным способом. В исследованиях у животных показано отсутствие его взаимодействия с АТФ-зависимыми калиевыми каналами в сосудистой стенке, что свидетельствует о меньшем влиянии на функции сердечно-сосудистой системы по сравнению с глибенкламидом и гликлазидом. Вероятно, это связано с особенностями связывания глибенкламида с рецепторами. Несмотря на то что глимепирид обладает сродством к АТФ-зависимым каналам кардиомиоцитов, он не подавляет

эндокринология



Таблица 2. Коррекция дозы ПСМ для лечения диабета при сопутствующей ХБП

| Препарат | ХБП 3–5-й (додиализной) стадии |
|-------------------------|---|
| Первая генерация ПСМ | Не разрешены к применению |
| Вторая генерация ПСМ | |
| Глипизид | Применяется без коррекции дозы |
| Глимепирид | Рекомендуемая стартовая доза 1 мг в сутки |
| Глибурид (глибенкламид) | Не разрешен к применению |
| Гликлазид | Применяется без коррекции дозы |

ишемическое прекондиционирование миокарда (то есть механизм адаптации миокарда к эпизодам ишемии после ишемических атак). Одним из вероятных механизмов ишемического прекондиционирования миокарда является открытие АТФ-зависимых митохондриальных каналов. Глимепирид более селективно взаимодействует с АТФ-зависимыми каналами сарколеммы кардиомиоцитов и обладает меньшим сродством к митохондриальным каналам в отличие от других ПСМ [23, 24]. Это означает, что по сравнению с другими ПСМ влияние глимепирида в отношении панкреатических клеток более избирательно. Данные сведения позволяют сделать вывод, что глимепирид может быть более безопасным при использовании у пациентов с СД 2 типа при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Преимущественно печеночный метаболизм глимепирида позволяет использовать его у лиц с нарушениями функции почек. Однако, поскольку он является стимулятором секреции инсулина, клиренс инсулина при снижении функции

почек будет замедлен, что повысит риск развития гипогликемии.

V. Rosenkranz и соавт. изучали действие глимепирида у больных с нарушением функции почек. У большинства больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) дозы глимепирида 1–4 мг было достаточно, чтобы достичь целевых значений гликемии. Всего 1 мг в сутки глимепирида требовалось больным с выраженными поражениями почек (СКФ < 22 мл/мин/1,73м²). Предположительно повышение относительного клиренса препарата при хронической болезни почек (ХБП) может быть связано с нарушением связывания его с белками: при поражении почек часть глимепирида находится в несвязанном состоянии [13]. Важно и то, что даже при повторных приемах препарат не кумулируется [25, 26]. В последнее время показания к применению глимепирида у больных СД 2 типа и ХБП расширились. Наряду с ограниченным рядом других препаратов глимепирид разрешен к применению у пациентов с ХБП 4-й стадии [27], а по данным National Kidney Foundation (KDOQI), опубликованным в 2012 г., даже у пациентов с ХБП 5-й (додиализной) стадии [14]. Лечение следует начинать с минимальной дозы 1 мг, при необходимости постепенно изменяя ее под контролем гликемии (табл. 2) [27]. Важным моментом фармакокинетики глимепирида является отсутствие ее различий у лиц пожилого возраста по сравнению с более молодыми. В последних рекомендациях IDF-2013, ADA-2014,

Канадской диабетической ассоциации – 2013 [28–31] особое внимание уделено сахароснижающей терапии у пациентов пожилого возраста. В недавнем обзоре IDF была приведена оценка сравнительной безопасности четырех препаратов – глибурида, гликлазида, глимепирида, глипизид, используемых в лечении СД 2 типа у пожилых пациентов. Применение глибенкламида/глибурида не рекомендовано у пациентов старше 60 лет. В этой ситуации с учетом прежде всего низкого риска гипогликемии, а также удобства применения глимепирид, как и гликлазид, имеет преимущества перед другими ПСМ.

Свойство глимепирида оказывать быстрый сахароснижающий эффект позволяет индивидуально подобрать и откорректировать дозу в короткий срок и тем самым снизить риск негативного воздействия гипергликемии на органы-мишени.

Как показали результаты исследования GUIDE, некоторым пациентам было достаточно полумаксимальной дозы глимепирида по сравнению с максимальной дозой гликлазида пролонгированного действия, чтобы достичь сопоставимого снижения уровня глюкозы крови. У пациентов, получавших глимепирид за 30 минут до завтрака или непосредственно перед завтраком, существенных различий в фармакодинамике не отмечалось. При этом не наблюдалось различия при однократном и многократном режиме приема. Все это делает глимепирид препаратом, удобным для применения. ☼

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. М., 2011.
2. Смирнова О.М. Нарушение секреции инсулина – главный эндокринный дефект при сахарном диабете 2 типа // www.voed.ru/insulin_secr_dist.htm.
3. Ward W.K., Beard J.C., Halter J.B. et al. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes Care. 1984. Vol. 7. № 5. P. 491–502.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эн-
5. Результаты исследования ACCORD-EYE // Сахарный диабет. 2010. № 2.
6. Kramer W., Muller G., Girbig F. et al. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H] glimepiride // Biochim. Biophys. Acta. 1994. Vol. 1191. № 2. P. 278–290.
7. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes // J. Diabetes Complications. 2004. Vol. 18. № 6. P. 367–376.

Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

Реклама

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

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

Регистрационный номер: П N015530/01-070410. Торговое название препарата: Амарил[®]. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). Способ применения и дозы: таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – (8 мг) с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. Противопоказания: сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидов, беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). С осторожностью: в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, паразитическая инфекция). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Побочное действие: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или холестерина, гепатит; транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови; тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения; зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. Передозировка: острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. Код АТХ: A10BB12. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-070410.

2. Глинкина И.В. с соавт., Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2/2012: 12-16.

SANOFI DIABETES 

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

 ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



8. Muller G., Hartz D., Punter J. et al. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics // *Biochim. Biophys. Acta*. 1994. Vol. 1191. № 2. P. 267–277.
9. *Massi-Benedetti M., Herz M., Pfeiffer C.* The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 451–455.
10. *Attorrese G., Massi-Benedetti M.* Quality and behavior of glimepiride generics versus amaryl under stressed conditions // *Diabetes Technol. Ther.* 2007. Vol. 9. № 3. P. 287–296.
11. *Korytkowski M., Thomas A., Reid L. et al.* Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 9. P. 1607–1611.
12. *Shukla U.A., Chi E.M., Lehr K.H.* Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients // *Ann. Pharmacother.* 2004. Vol. 38. № 1. P. 30–35.
13. *Rosenkranz B., Profozic V., Metelko Z. et al.* Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 12. P. 1617–1624.
14. *Arnouts P., Bolignano D., Nistor I. et al.* Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. № 7. P. 1284–1300.
15. *Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H.* Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.
16. *Draeger K.E., Wernicke-Panten K., Lomp H.J. et al.* Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 419–425.
17. *Dills D.G., Schneider J.* Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 426–429.
18. *Scholz G., Schneider K., Knirsch W., Becker G.* Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: a non-interventional observational cohort study // *Clin. Drug. Invest.* 2001. Vol. 21. № 9. P. 597–604.
19. *Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al.* Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 477–482.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Амарил®. Регистрационный номер П № 015530/01 от 12.04.2004.
21. *Шустов С.Б., Ромашевский Б.В., Лысенко А.Г.* Влияние Амарила® на углеводный, липидный обмен и гемодинамику у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2001. № 4. С. 42–45.
22. *Bugos C., Austin M., Atherton T., Viereck C.* Long-term treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: a meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 50. Suppl. 1. P. S47.
23. *Song D.K., Ashcroft F.M.* Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133. № 1. P. 193–199.
24. *Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F. et al.* Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 25. P. 3111–3116.
25. *Lehr K.H., Damm P.* Simultaneous determination of the sulfonylurea glimepiride and its metabolites in human serum and urine by high-performance liquid chromatography after pre-column derivatization // *J. Chromatogr.* 1990. Vol. 526. № 1. P. 497–505.
26. *Shukla U.A., Chi E.M., Lehr K.H.* Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients // *Ann. Pharmacother.* 2004. Vol. 38. № 1. P. 30–35.
27. *National Kidney Foundation.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 60. № 5. P. 850–886.
28. IDF Global guideline for managing older people with type 2 diabetes // www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf.
29. ADA executive summary: standards of medical care in diabetes – 2014 // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. 1–9.
30. *Sue Kirkman M., Briscoe V.J., Clark N. et al.* Diabetes in older adults: ADA consensus report. JAGS, 2012. P. 2–11.
31. Clinical practice guidelines. Diabetes in the elderly // *Canadian J. Diabetes*. 2013. Vol. 37. P. S184–S190.

Sulfonylurea Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: the Properties, Efficacy, Safety of Glimepiride

N.V. Zaytseva

The National Research Center for Endocrinology

Contact person: Natalya Vladislavovna Zaytseva, nata.zaec@gmail.com

Glimepiride is a safe and effective drug, classified as the third-generation therapy for patients with type 2 diabetes mellitus whose blood glucose levels are not effectively controlled by lifestyle modification or using other first-line drugs. Glimepiride can be used in combination with other antidiabetic agents or long-acting insulin. The drug does not influence weight gain. Glimepiride is safe for use in elderly patients with risk of hypoglycemia and in patients with chronic kidney disease. Its application is advisable in patients with underlying cardiovascular disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, insulin resistance, glimepiride



РНМОТ



V Ежегодная научно-практическая конференция

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

3 октября 2014 года

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

Научные руководители и председатели

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

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

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

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

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

По окончании выдается сертификат участника с уникальным кодом

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

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

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

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

II Научно-практическая конференция

Актуальные вопросы скорой медицинской помощи на современном этапе

26–27 ноября 2014 года

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



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

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

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

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

По окончании выдается сертификат участника с уникальным кодом

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

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

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



Диабетическая полиневропатия: патогенез, принципы диагностики, влияние алкоголя и лечение

В.А. Головачева, О.Е. Зиновьева

Адрес для переписки: Вероника Александровна Головачева, хохо.veronicka@gmail.com

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа. В соответствии с современной классификацией выделяют типичные и атипичные формы генерализованной ДПН. Они отличаются клинической картиной и патогенезом. В статье рассматриваются вопросы патогенеза и принципы диагностики наиболее распространенной и изученной ДПН – типичной, влияние алкоголя на течение СД и ДПН и роль альфа-липоевой кислоты в лечении пациентов с ДПН, приводятся данные клинических исследований препаратов этой группы, в частности Эспа-Липона.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, альфа-липоевая кислота, Эспа-Липон

Диабетическая полиневропатия (ДПН) относится к часто встречающимся осложнениям, а по некоторым данным, к проявлениям сахарного диабета (СД). Анализ литературы показывает, что частота поражения периферической нервной системы при СД составляет 12–95% [1, 2]. Такой числовой разброс объясняется особенностями обследованного контингента, критериями и методами диагностики. Чаще диабетическая невропатия (ДН) фиксируется в исследованиях, в которых в качестве стандарта диагностики используют электромиографию (ЭМГ) и биотензиометрию (определение порога вибрационной чувствительности) [1, 3].

Невропатии, возникающие вследствие СД, различаются по клиническим проявлениям, течению, а также патогенезу [1]. Р.К. Thomas и А. J. Boulton и соавт. выделили три формы ДН: генерализованные, фо-

кальные и мультифокальные [1, 4]. В 2009 г. на совместном заседании XIX ежегодной рабочей группы по диабетической невропатии Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (19 Annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes – NEURODIAB), и VIII Международном симпозиуме по диабетической невропатии (8th International Symposium on Diabetic Neuropathy) было принято решение разделить группу генерализованных форм ДН на две подгруппы: типичную и атипичную ДПН [3]. К типичной ДПН относится диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДСПН), которая встречается примерно в 50% случаев ДПН [3, 5]. В основе патогенеза ДСПН лежит нарушение метаболизма и микроциркуляции. К атипичной ДПН относят острую болевую невропатию

Элленберга и острую болевую невропатию, связанную с нормализацией углеводного обмена [3]. Предполагают, что в основе развития атипичной ДПН лежат другие патогенетические механизмы, в частности дизиммунные [6].

В данной статье речь пойдет о ДСПН.

Современный взгляд на патогенез диабетической полиневропатии

Знание патогенетических механизмов развития ДПН необходимо для определения тактики ведения пациентов.

В 80-х гг. XX в. основоположник отечественной нейродиабетологии В.М. Прихожан объединил сосудистую и метаболическую теории развития ДПН, предвосхитив современные представления о патогенезе данного заболевания [7]. В 2001 г. американский ученый М. Brownlee собрал экспериментальные и клинические данные о биохимических основах патогенеза ДПН и рассмотрел конкретные механизмы нарушения метаболизма, лежащие в основе поражения микроциркуляторного сосудистого русла и нервных волокон [8]. В дальнейшем коллектив американских и немецких ученых развил теорию М. Brownlee. В 2003 г. они опубликовали результаты экспериментальных исследований, после чего теория патогенеза ДПН приняла структурированную форму [9]. Патогенез ДПН гетерогенен [5]. Хроническая гипергликемия – пус-



ковой механизм развития ДПН. В условиях гипергликемии активируется трансмембранный транспорт глюкозы в клетки эндотелия и нервной ткани, повышается ее внутриклеточная концентрация и активируется полиоловый путь утилизации глюкозы [10]. К другим значимым патогенетическим механизмам развития ДПН относятся повышение продукции свободнорадикального супероксидного аниона, образование активных форм кислорода, окислительный стресс, блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы, образование и накопление конечных продуктов избыточного гликирования (КПИГ) в нервных волокнах, недостаточность эндоневрального кровотока [3, 7].

Выделяют четыре основных патогенетических пути повреждения клетки, индуцируемые гипергликемией: полиоловый, гексозаминовый, активации протеинкиназы С и образования КПИГ. Хроническая гипергликемия внутри клеток, в нейронах и эндотелиоцитах приводит к нарушению энергетического обмена, повышенной продукции активных свободных радикалов (супероксидов), которые повреждают митохондриальную ДНК. В свою очередь это активирует специальные полимеразы (PARP – поли(АДФ-рибоза), которые уменьшают активность ключевого фермента гликолиза – глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы. Утилизация глюкозы становится невозможной, происходит накопление глицеральдегид-3-фосфата и его метаболитов, активируются альтернативные пути метаболизма глюкозы [10]. Промежуточные продукты обмена глюкозы токсичны. Их накопление в нейронах и эндотелиоцитах приводит к развитию невропатии и ангиопатии. Окислительный стресс, вызванный избыточным образованием свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы, ответствен за нарушение обмена глюкозы [11, 12]. Длительное нарушение метаболизма глюкозы – один из основных факто-

ров, влияющих на развитие ДПН [10].

По данным различных исследований, на формирование ДПН также влияют возраст, длительность СД, уровень гликированного гемоглобина в крови. Обсуждается роль артериальной гипертензии и гиперлипидемии в развитии ДПН [5].

Принципы диагностики

Ранняя диагностика ДПН имеет важное практическое значение: своевременное начатое лечение осложнений СД улучшает течение заболевания, качество жизни пациентов и предупреждает инвалидизацию.

В клинической картине ДСПН доминирует нарушение поверхностной чувствительности в ногах (боль, жжение, онемение, парестезии), позже присоединяются нарушения глубокой чувствительности и снижение рефлексов. Как правило, двигательные нарушения минимальны и проявляются легкой слабостью и атрофией мышц стоп. По результатам стимуляционной ЭМГ нервов рук и ног выявляется поражение чувствительных и двигательных волокон в дистальных сегментах.

ДПН может дебютировать с поражения тонких волокон, которое не выявляется при ЭМГ-исследовании. В этом случае показано проведение ортостатической пробы или количественного вегетативного тестирования (исследование функции вегетативных волокон, в частности кардиальных), а также количественного сенсорного тестирования (исследование тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность) [3]. Для определения исходного состояния периферических нервов у пациентов с ДПН и оценки его динамики на фоне лечения можно использовать шкалу TSS (Total Symptom Score – общая оценка симптомов) и модифицированную краткую шкалу NISS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – оценка невропатии в нижних конечностях). Данные шкалы информативны для врача, а время их заполнения не превышает нескольких минут. С помощью шкалы TSS

оценивают такие неврологические симптомы, как боль, жжение, онемение и парестезии, с помощью шкалы NISS-LL – мышечную силу в стопах, ахиллов рефлекс и болевую чувствительность [11].

Установлено, что в 10% случаев у пациентов с СД наблюдаются полиневропатии недиабетической природы: воспалительные дизиммунные, дистиреоидные, В12-дефицитные, наследственные и др. Диагноз ДПН может быть поставлен после исключения других причин поражения периферических нервов.

Влияние алкоголя на течение сахарного диабета и развитие диабетической полиневропатии

В практической врачебной деятельности встречаются больные СД 2 типа, реже СД 1 типа, употребляющие алкоголь эпизодически или регулярно в малых, умеренных или высоких дозах [12–15]. Необходимость понимания влияния алкоголя на течение СД, развитие его осложнений и прогностические риски для пациентов с СД, употребляющих алкоголь, очевидна [12, 13]. На основании результатов исследований можно сделать вывод, что действие алкоголя на уровень гликемии у больных СД зависит от дозы алкоголя и способа его приема – вместе с едой или натощак [12–15]. Прием алкоголя натощак вызывает гипогликемию вследствие снижения активности двух процессов образования глюкозы – гликогенолиза и глюконеогенеза [12]. В исследованиях, посвященных влиянию алкоголя, используется стандартный показатель объема употребляемого алкоголя – одна стандартная доза алкоголя, эквивалентная 360 мл пива, 150 мл вина или 45 мл крепких напитков (водки, виски, джина и т.п.). Показано, что регулярное употребление больными СД 2 типа трех-четырёх стандартных доз алкоголя (при условии адекватного питания) приводит к гипергликемии [12]. Механизмы, лежащие в основе развития гипергликемии при хроническом употреблении алкоголя, не ясны. Предполагают, что алкоголь повышает резистентность

эндокринология



тканей к инсулину и уменьшает его секрецию [12].

СД и чрезмерное употребление алкоголя – самые распространенные причины развития полиневропатии. Влияние алкоголя на течение уже имеющейся у пациента ДПН еще обсуждается [12–14]. Так, результаты шотландского исследования продемонстрировали большую распространенность ДПН среди мужчин с СД, употребляющих ежедневно три-четыре стандартные дозы алкоголя, нежели среди мужчин с СД, не употребляющих или употребляющих меньшее количество доз алкоголя [12]. В другом шотландском исследовании было показано, что эректильная дисфункция, которая распространена среди больных СД, чаще встречалась у пациентов с СД, злоупотребляющих алкоголем (три стандартные дозы алкоголя ежедневно).

На основании большинства статистических исследований можно констатировать: регулярное и чрезмерное употребление алкоголя пациентами СД 1 и 2 типа усиливает токсическое действие метаболитов алкоголя и гипергликемии. Это способствует повреждению соматических и вегетативных нервных волокон [12]. Результаты исследования японских ученых показали, что значимое влияние алкоголя на прогрессирование ДПН наблюдается у пациентов с генетически детерминированной неактивной формой альдегиддегидрогеназы 2, участвующей в метаболизме этанола [16]. При этом некоторые авторы считают, что редкий прием алкоголя (одна стандартная доза для женщин и две стандартные дозы для мужчин) вместе с едой не ухудшает течение СД 2 типа и не влияет на его осложнения. Однако необходимы дальнейшие исследования этого вопроса с длительным периодом наблюдения [12].

На сегодняшний день получены данные о влиянии этанола на активность сахароснижающих препаратов и функцию печени [12, 13]. Следовательно, врач, наблюдающий больных СД, должен быть информирован о фактах приема алкоголя пациентами.

Рациональные подходы к лечению

Первый шаг в лечении пациентов с ДПН – достижение показателей гликемии, близких к норме. Необходимо нормализовать уровень гликированного гемоглобина до начала медикаментозной терапии ДПН [5]. Данные проведенных исследований показывают, что поддержание нормального уровня гликемии у пациентов с СД 1 типа предупреждает развитие как невропатии, так и других осложнений – ретинопатии и нефропатии [11]. В отношении пациентов с СД 2 типа выводы неоднозначны. Результаты одних исследований подтверждают гипотезу, что контроль уровня гликемии предупреждает развитие соматической и вегетативной ДПН, других – свидетельствуют о развитии ДПН и после достижения нормогликемии (в этой связи обсуждается феномен гликемической памяти) [5].

К немедикаментозным методам лечения ДПН относятся диета, повышение физической активности и выполнение лечебной гимнастики.

Для симптоматической терапии болевой формы ДПН рекомендуется применять препараты, эффективность которых доказана в контролируемых исследованиях [3, 17]:

- антиконвульсанты – прегабалин (уровень доказательности А), габапентин, вальпроат (уровень доказательности В);
- антидепрессанты – амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин (уровень доказательности В). Применение амитриптилина может быть ограничено в связи с побочными эффектами. Рекомендуется проводить постепенное титрование дозы амитриптилина для снижения вероятности развития побочных эффектов;
- опиоиды – трамадол (уровень доказательности В);
- крем с капсаицином (уровень доказательности В).

Следует иметь в виду, что рекомендуемые лекарственные средства влияют на интенсивность боли,

не замедляя прогрессирования ДПН [18].

По результатам контролируемого клинического исследования у 2/3 пациентов с болевой формой ДПН диагностируется тревожное или депрессивное расстройство и практически у всех – нарушение сна [18]. Таким образом, очевидна целесообразность оказания квалифицированной психологической или психотерапевтической помощи пациентам с ДПН.

Для патогенетической терапии ДПН в настоящее время широко используются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК).

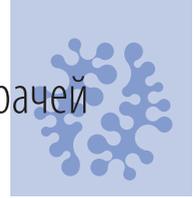
Роль альфа-липоевой кислоты в лечении пациентов с диабетической полиневропатией

Одним из ключевых патогенетических механизмов формирования ДПН является окислительный стресс, в результате которого повреждаются эндотелий сосудов и нервных волокон [8]. Среди лекарственных средств, позиционируемых как антиоксиданты, только препарат АЛК имеет доказательную базу клинической эффективности при ДПН [2, 11].

АЛК – липофильный антиоксидант, восстанавливающийся при введении в организм до дигидролипоевой кислоты, которая, в частности, нейтрализует свободные радикалы – супероксиды [6]. Результаты метаанализов клинических исследований подтвердили эффективность АЛК в дозе 600 мг в сутки в форме внутривенных инфузий в течение трех недель [16]. По итогам совещания экспертов в области лечения ДН, проведенного в Торонто в 2009 г., АЛК – единственный препарат, который можно отнести к патогенетической терапии ДПН [6, 18]. В настоящее время обсуждается вопрос внесения АЛК в клинические рекомендации по ведению пациентов с ДПН [20].

Клинические исследования эффективности альфа-липоевой кислоты

АЛК в форме раствора для внутривенных инфузий. Первое ран-



доминированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности АЛК в лечении ДПН при внутривенном введении было проведено в Германии – ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии). По его результатам был сделан вывод [21]:

- ✓ АЛК – эффективное и безопасное средство для лечения ДПН;
- ✓ оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг, так как доза 1200 мг не способствовала дальнейшему повышению эффективности лечения, но увеличивался риск развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, рвота);
- ✓ шкала TSS – основной метод оценки эффективности лечения АЛК.

ALADIN III – второе немецкое исследование оценки эффективности внутривенного введения АЛК при ДПН. Через три недели лечения отмечалось статистически значимое снижение баллов по шкале NIS-LL, уменьшение выраженности позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита [22].

SYDNEY I (Symptomatic Diabetic Neuropathy – симптоматическая диабетическая невропатия) – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное в России. На четвертой неделе лечения было получено статистически значимое уменьшение средней оценки по шкалам TSS и NIS-LL (по сравнению с исходным уровнем). Работа подтвердила клиническую эффективность амбулаторного трехнедельного курса внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в день [23].

NATHAN 2 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy – неврологическая оценка применения тиоктовой кислоты при диабетической невропатии) – крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное на базе 33 диабетологических центров США, Канады и Европы. Исследование также

подтвердило эффективность амбулаторного трехнедельного курса внутривенного введения АЛК [8]. На сегодняшний день остается нерешенным вопрос о продолжительности эффекта курса внутривенных инфузий АЛК [10]. По результатам российского исследования дальнейшее улучшение состояния пациентов наблюдалось в течение месяца после окончания трехнедельной терапии АЛК, эффект лечения существенно снижился через шесть месяцев [24]. *АЛК в таблетированной форме.* Внутривенное введение препарата возможно не у всех пациентов с СД (например, из-за плохого состояния вен, местных реакций или невозможности со стороны пациента проходить амбулаторный или стационарный курс инфузий). Таким образом, важными аспектами терапии ДПН стали изучение эффективности АЛК в форме таблеток и оценка целесообразности длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН.

По результатам исследований ALADIN II, SYDNEY II, NATHAN 1 на фоне терапии АЛК в таблетированной форме отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности симптомов ДПН [10]. Оптимальная доза АЛК – 600 мг в сутки. Так, рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование NATHAN 1 показало, что длительная терапия АЛК в дозе 600 мг в сутки в течение четырех лет предупреждает прогрессирование ДПН и развитие синдрома диабетической стопы [25]. Результаты исследования DEKAN (Deutsche Kardiale Autonomie Neuropathie – исследование кардиальной автономной невропатии) свидетельствовали о положительном влиянии АЛК на функцию вегетативных волокон, обеспечивающих иннервацию сердца [22]. Эффективность таблетированной формы АЛК доказана в ряде зарубежных и российских исследований [10, 19, 26, 27]. Однако продолжительность терапевтического эффекта и необходимость длительного приема данной формы

АЛК продолжают обсуждаться [10, 16]. Отмечается необходимость проведения большего количества рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности таблетированных форм АЛК при ДПН, предполагающих длительный период наблюдения за пациентами [16].

Эспа-Липон® – препарат альфа-липоевой кислоты

Эспа-Липон® – препарат АЛК (компания «Эспарма», Германия). Препарат выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенных инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (600 мг). Опыт применения Эспа-Липона в России составляет более 15 лет [28].

В крупном клиническом исследовании Espalipon II была показана эффективность и хорошая переносимость препарата при лечении ДПН. Больные СД с ДПН (n = 3509) получали Эспа-Липон® в дозе 600 мг в сутки. Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости пациентами различных форм препарата – растворов для внутривенных инфузий и таблеток. В 83% случаев лечащие врачи и в 80% случаев пациенты оценили эффективность препарата как очень хорошую и хорошую. В 95% случаев лечащие врачи и в 95% случаев пациенты таким же образом охарактеризовали переносимость препарата [29].

В ходе проведенного в России исследования эффективности препарата Эспа-Липон® у 20 больных СД 1 и 2 типа с ДПН оценивались функциональное состояние волокон поверхностной и глубокой чувствительности, характеристики болевого синдрома. Лечение Эспа-Липоном проводили по следующей схеме: в течение трех недель препарат вводился внутривенно в дозе 600 мг в день, затем в течение шести месяцев принимался перорально в дозе 600 мг в сутки.

До начала лечения парестезии отмечались у 94% пациентов, боли в нижних конечностях различной степени выраженности – у 100%, средняя интенсивность болей по мо-

Эндокринология



дифицированной шкале по Mc-Greeff составила $15,7 \pm 1,19$ балла, вибрационная чувствительность на стопах была снижена в среднем до $2,6 \pm 0,6$ балла.

Уже на третьей неделе лечения было отмечено статистически достоверное улучшение вибрационной чувствительности. Через пять месяцев от начала терапии боли в нижних конечностях регрессировали у пяти пациентов и значительно уменьшились у остальных пациентов. Спустя шесть месяцев средняя интенсивность боли по модифицированной шкале по Mc-Greeff составила $3,1 \pm 1,63$ балла, средний показатель вибрационной чувствительности на стопах увеличился до $5,2 \pm 0,88$ балла. Максимальное улучшение показателей вибрационной чувствительности отмечалось через три месяца лечения. В дальнейшем вибрационная чувствительность не изменялась. Практически у всех больных регрессировали парестезии. Таким образом, результаты исследования показали, что Эспа-Липон® представляет эффективное средство лечения ДПН и хорошо переносится пациентами [30].

Альфа-липовая кислота в лечении больных СД 2 типа с диабетической полиневропатией, злоупотребляющих алкоголем

Клинические исследования по оценке эффективности АЛК у больных СД 2 типа с ДПН, злоупотребляющих алкоголем, не про-

водились, однако врачи нередко встречаются с такой категорией пациентов [11, 12, 28]. Ведение указанных больных требует междисциплинарного подхода, участия в лечебном процессе врачей разных специальностей: терапевтов, неврологов, эндокринологов, гепатологов.

Препараты АЛК эффективны в лечении не только диабетической, но и алкогольной полиневропатии, одним из патогенетических механизмов которой является окислительный стресс [26]. Гепатологи отмечают клиническую эффективность АЛК в лечении пациентов с заболеваниями печени, в том числе алкогольной природы. Урологи рекомендуют применение АЛК в комплексной терапии эректильной дисфункции диабетической и алкогольной природы [31]. Полученные данные указывают на целесообразность использования препаратов АЛК в лечении больных СД 2 типа с ДПН, злоупотребляющих алкоголем. Применение АЛК в этих случаях может повысить эффективность лечения, препятствуя прогрессированию полиневропатии. Безусловно, необходимо проведение контролируемых клинических исследований для определения оптимальной дозы АЛК, эффективных способов введения препарата и длительности курса лечения.

Заключение

Интерес к изучению патогенеза, способам диагностики и методам лечения ДПН продолжает расти.

Результаты проведенных исследований по влиянию алкоголя на течение СД и его осложнений неоднозначны. Считается, что регулярное и чрезмерное употребление алкоголя больными СД 1 и 2 типа усиливает токсическое действие метаболитов алкоголя и гипергликемии, способствуя прогрессированию повреждения соматических и вегетативных нервных волокон. Лечение больных с осложнениями СД, злоупотребляющих алкоголем, требует междисциплинарного подхода. Доказана эффективность прегабалина, габапентина, амитриптилина, дулоксетина, венлафаксина, трамадола, крема с капсаицином в лечении болевой ДПН. В связи с высокой распространенностью нарушений сна, тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с болевой ДПН им необходимо оказывать психологическую и психотерапевтическую помощь. По итогам совещания экспертов в области лечения ДН, состоявшегося в Торонто в 2009 г., АЛК – единственное лекарственное средство, которое может быть рекомендовано в качестве патогенетической терапии ДПН. Эффективность АЛК в лечении ДПН доказана в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях. Эспа-Липон® (компания «Эспарма», Германия) – препарат АЛК. Его эффективность и безопасность при диабетической и алкогольной полиневропатии подтверждена результатами клинических исследований. ☼

Литература

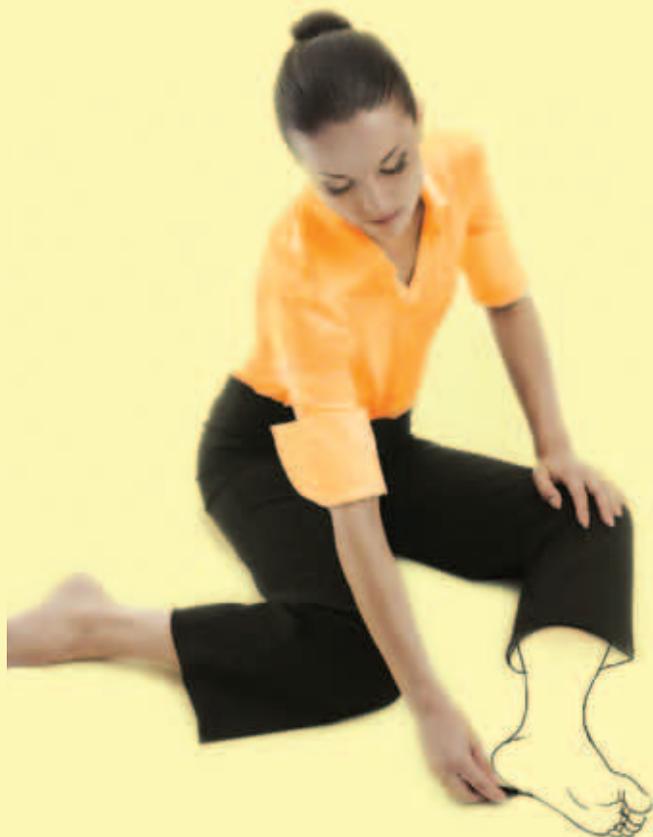
1. *Thomas P.K.* Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. 54–57.
2. *Зиновьева О.Е.* Препараты альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009. № 1. С. 58–62.
3. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
4. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
5. *Kasznicki J.* Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy // *Arch. Med. Sci.* 2014. Vol. 10. № 2. P. 345–354.
6. *Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О.* Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии // *Медицинский совет*. 2014. № 5. С. 38–43.
7. *Строков И.А., Строков К.И., Афонина Ж.А.* Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии // *Лечащий врач*. 2008. № 3. С. 10–16.
8. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
9. *Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al.* Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.

ЭСПА-ЛИПОН

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота



Всё в наших руках!



- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической***
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении****
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели

Алкогольная полинейропатия* Диабетическая полинейропатия**



Реклама

* исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II.

** Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты.

*** Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21.

Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 Nov;29(11):2365-70.

**** Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Кремнинская, «Клиническая фармакология и терапия», 1998, т. 7, № 2

Представительство Эспарма ГмБХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел. 8 (499) 579-33-70, факс 8 (499) 579-33-71



www.esparma-gmbh.ru
www.esparma.ru



10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
11. Строчков И.А., Головачева В.А., Фокина А.С. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 32. Неврология и психиатрия. № 3. С. 40–48.
12. Emanuele N.V., Swade T.T., Emanuele M.A. Consequences of alcohol use in diabetics // *Alcohol Health Res. World*. 1998. Vol. 22. № 3. P. 211–219.
13. Alromaihi D., Zielke J., Bhan A. Challenges of type 2 diabetes in patients with alcohol dependence // *Clinical Diabetes*. 2012. Vol. 30. P. 120–122.
14. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. № 3. P. 211–219.
15. Engler P.A., Ramsey S.E., Smith R.J. Alcohol use of diabetes patients: the need for assessment and intervention // *Acta Diabetol.* 2013. Vol. 50. № 2. P. 93–99.
16. Suzuki Y., Taniyama M., Muramatsu T. et al. Influence of alcohol intake and aldehyde dehydrogenase 2 phenotype on peripheral neuropathy of diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 1. P. 249.
17. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2011. Vol. 76. № 20. P. 1758–1765.
18. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 629–638.
19. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией // *Нервно-мышечные болезни*. 2012. № 2. С. 7–20.
20. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
21. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
22. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
23. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
24. Strokov I.A., Novosadov M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of tiocitic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // *Of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB*. Regensburg, 2004.
25. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
26. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия в лечении диабетической и алкогольной полиневропатии // *Consilium medicum*. 2006. № 8. С. 120–124.
27. Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А., Кочетов А.Г. Эффективность тиолепты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 5. С. 36–40.
28. Бондарь И.А., Королева Е.А. Альфа-липоевая кислота (Эспа-Липон) – доказательства эффективности лечения диабетической нейропатии // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 22. Эндокринология. № 2. С. 38–44.
29. Клиническое исследование Espalipon II. Дозировка 600 мг (№ 616-14-94-002 02.05.1995).
30. Недосузова Л.В. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии // *Международный эндокринологический журнал*. 2007. Т. 8. № 2. С. 49–51.
31. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 1. С. 54–58.

Diabetic Polyneuropathy: Pathogenesis, Effects of Alcohol, Diagnosis Principles and Treatment

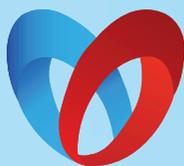
V.A. Golovacheva, O.Ye. Zinovyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Veronika Aleksandrovna Golovachova, xoxo.veronicka@gmail.com

Diabetic polyneuropathy (DP) is one of the commonest complications of type 1 and 2 diabetes mellitus. According to current classification, generalized DP is subdivided into typical and atypical forms; each of them is characterized by distinct clinical picture and pathogenesis. The article addresses pathogenesis and diagnosis of the most prevalent and studied form of DP – typical DP. The effects of alcohol on the course of diabetes and DP and the role of alpha-lipoic acid preparations in the treatment of DP are discussed. The results of clinical studies of alpha-lipoic acid (Espa-Lipon) in diabetes are presented.

Key words: diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Espa-Lipon



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**24–26 сентября 2014 г.
Казань**

Уважаемые коллеги!

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

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

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

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

ВНИМАНИЕ!

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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

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

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

ОРГКОМИТЕТ

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

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





Рациональный подход к сахароснижающей терапии диабета 2 типа

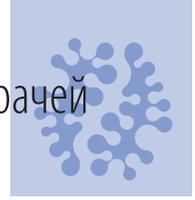
Н.А. Петунина, А.Л. Терехова

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, naretunina@mail.ru

Подходы к сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа основаны на патофизиологических механизмах развития и прогрессирования заболевания. С накоплением знаний о патогенезе и течении заболевания появляются новые группы эффективных лекарственных средств, например ингибиторы дипептидилпептидазы 4 и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, разрабатываются новые формы препаратов. Алгоритмы лечения становятся более гибкими и индивидуализированными. На современном этапе врач и пациент имеют возможность выбора оптимальной терапии исходя из ее преимуществ и недостатков в конкретной ситуации. Действительно, рациональная терапия наряду с эффективностью и безопасностью должна иметь ряд дополнительных преимуществ, таких как удобство применения, хорошая переносимость и разумная стоимость. Этим требованиям удовлетворяет фиксированная комбинация метформина и микронизированной формы глибенкламида – препарат Глюкованс.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, дисфункция бета-клеток, гипогликемия, риск сердечно-сосудистых осложнений, Глюкованс

Четвертая за историю человечества резолюция Организации Объединенных Наций о заболевании, принятая в 2006 г., посвящена борьбе с сахарным диабетом (СД). По приблизительной оценке, в 2011 г. больных СД в мире насчитывалось 366 млн, к 2030 г. прогнозируется увеличение их числа до 552 млн. Соразмерная по масштабам с пандемией распространенность этого заболевания, тяжелые осложнения, ранняя инвалидизация, снижение качества жизни пациентов, дорогостоящее лечение и, наконец, высокая смертность определяют медико-социальную значимость СД [1]. Больные СД 2 типа составляют до 80–95% общего числа пациентов с СД. Инсулинорезистентность и дисфункция бета-клеток поджелудочной железы – основные звенья патогенеза этого типа диабета. Сахарный диабет не развивается, пока снижение чувствительности к инсулину компенси-



руется соразмерным увеличением его эндогенной продукции, то есть компенсаторной гиперинсулинемией. Однако на фоне прогрессирующей дисфункции бета-клеток преодоление инсулинорезистентности становится менее возможным и появляется основной симптом заболевания – хроническая гипергликемия.

При стремительном снижении толерантности к глюкозе в первую очередь развивается постпрандиальная гипергликемия, которая проявляется как глюкозотоксичность. Она индуцирует окислительный стресс, приводящий к апоптозу бета-клеток и истощению резервных возможностей инсулярного аппарата. Повышение уровня глюкозы натощак возникает, как правило, позднее, на фоне неадекватной регуляции глюконеогенеза в печени. Скорее следствием СД 2 типа, а не его причиной является снижение инкретинового эффекта в ответ на пероральный прием углеводов, что вносит существенный вклад в развитие и поддержание хронической гипергликемии как постпрандиальной, так и тощачковой [2].

Хроническая гипергликемия предопределяет метаболические нарушения и микроангиопатию. Следствия хронической гипергликемии, особенно постпрандиальной, – эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, системное воспаление, быстрое прогрессирование атеросклероза – демонстрируют ее вклад в развитие макроангиопатии. Сейчас неоспоримо, что на этапе нормогликемии инсулинорезистентность в сочетании с компенсаторной гиперинсулинемией повышает риск макрососудистых осложнений.

Современные представления о патогенезе СД 2 типа определяют подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, основными целями которой являются снижение/преодоление инсулинорезистентности и оптимизация инсулинсекретирующей способности бета-клеток. В современных рекомендациях отсутствуют жесткие указания на приоритет-

ное использование определенных групп сахароснижающих препаратов для начала и динамической коррекции СД 2 типа [3, 4]. Выбор должен базироваться на показаниях, преимуществах и недостатках того или иного класса препаратов, данных об их влиянии на массу тела и риск развития гипогликемии, стоимости лекарства и предпочтениях пациента. Однако неизменным остается приоритет метформина в качестве препарата первой линии (при отсутствии противопоказаний и нормальной переносимости) и, конечно, изменение образа жизни, соблюдение диеты [3–7]. Остановимся подробнее на свойствах этого препарата. Основным механизмом действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, особенно мышечной и печеночной. Эффекты метформина: снижение всасывания углеводов в кишечнике, повышение экспрессии гена – транспортера глюкозы 1 (ГЛЮТ-1), перемещение ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 к поверхностной мембране клеток, усиление связывания инсулина с рецепторами, повышение активности анаэробного пути метаболизма глюкозы с образованием лактата, снижение активности глюконеогенеза, гликогенолиза и липолиза, а также уменьшение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности и увеличение количества липопротеинов высокой плотности.

Эффективность и безопасность метформина доказана многочисленными исследованиями и 50-летней клинической практикой. Проведенные работы продемонстрировали нейтральный эффект препарата в отношении массы тела, а в ряде случаев даже значимое ее уменьшение [3, 8]. Метформин способен снижать риск сердечно-сосудистых событий [3, 9–11]. Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение неалкогольной жировой болезни печени [12–14]. Применение метформина, согласно последним

данным, связано со снижением риска развития злокачественных новообразований – главным образом пищевода, желудка, толстого кишечника и прямой кишки, печени, поджелудочной железы – и онкоассоциированной смерти [15–19].

Таким образом, применение метформина при СД 2 типа патогенетически обоснованно, не сопряжено с прибавкой массы тела и высоким риском развития гипогликемии, а также имеет ряд преимуществ, не связанных с гликемическим контролем.

Сложность патофизиологии СД 2 типа и его прогрессирующее течение часто обуславливают недостаточную эффективность однокомпонентной терапии. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований, проведенный O.J. Phung и соавт. (2014), продемонстрировал потенциальные преимущества исходной комбинированной сахароснижающей терапии перед монотерапией метформином в отношении достижения контроля гликемии [20].

Наиболее рациональным способом интенсификации терапии в большинстве случаев является добавление препаратов, способствующих оптимизации секреции инсулина. К категории такого рода лекарственных средств относятся препараты сульфонилмочевины (ПСМ), глиниды, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), а также аналоги агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Работа W.L. Bennett и соавт. (2011) продемонстрировала сходные возможности снижения уровня гликированного гемоглобина на фоне комбинаций метформина с препаратами вышеуказанных групп при различных рисках гипогликемии и других побочных эффектов [21]. Несмотря на доказанную эффективность и очевидные преимущества ингибиторов ДПП-4 и агонистов рецепторов ГПП-1 (низкий риск гипогликемии и отсутствие прибавки/снижения массы тела), данных относительно безопасности их долгосрочного применения

Эндокринология



на сегодняшний момент еще недостаточно [3, 22–24]. Кроме того, данные препараты отличаются высокой стоимостью [25, 26]. Все это сдерживает их широкое применение. В подобной ситуации альтернативой могут стать ПСМ, высокая эффективность которых проверена временем.

Основной мишенью ПСМ являются панкреатические бета-клетки островков Лангерганса. ПСМ взаимодействуют со специфическими рецепторами плазматической мембраны бета-клеток – SUR1, интегрированными в структуру АТФ-зависимых К-каналов плазмолеммы. В результате воздействия препаратов указанные каналы закрываются, что ведет к прекращению трансмембранного потока ионов К. Возникающая при этом деполяризация мембраны активизирует потенциалзависимые Са-каналы. Поступление Са²⁺ в клетки увеличивается, что приводит к сокращению внутриклеточных миофибрилл и секреции инсулина, синтезированного ранее и накопленного в бета-клетках. Если терапия ПСМ осуществляется корректно, препараты повыша-

ют чувствительность бета-клеток к стимуляции глюкозой и основная часть стимулированного выброса инсулина более физиологично соответствует приему пищи.

Приемлемая стоимость большинства ПСМ в сочетании с высокой эффективностью объясняет их частое применение в рамках моноили комбинированной сахароснижающей терапии у лиц пожилого и старческого возраста. Однако высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при СД, увеличивающаяся с возрастом, побуждает оценивать сердечно-сосудистые риски проводимой терапии, в том числе препаратами сульфонилмочевины.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии ПСМ на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, а также адаптивные способности миокарда требуют уточнения. Об этом, на наш взгляд, свидетельствуют и результаты последних крупных метаанализов. О.Ж. Phung и соавт. (2013) по результатам своей работы сделали вывод о связи приема ПСМ с по-

вышением общего сердечно-сосудистого риска (включающего риск инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями) (относительный риск (ОР) 1,10 (1,04–1,16)) и риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,27 (1,18–1,34)) у больных СД 2 типа, хотя достоверность полученных данных не достигает уровня статистической значимости ($p = 0,63$ и $p = 0,11$ соответственно). При подгрупповом анализе достоверное повышение риска сердечно-сосудистых исходов отмечалось лишь в группе когортных исследований (ОР 1,11 (1,05–1,17), $p = 0,02$), а частоты инфарктов миокарда только в работах «случай – контроль» (ОР 1,30 (1,09–1,54), $p = 0,03$) [27].

М. Monami и соавт. (2013) по итогам анализа 116 рандомизированных клинических исследований установили, что применение ПСМ как в целом, так и отдельных препаратов этой группы не сопровождалось повышением риска инфаркта миокарда, показателей общей и кардиальной смертности в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (метформином, тиазолидиндионами, аналогами агонистов ГПП-1, инсулином). Исключением стало только значимое повышение общего сердечно-сосудистого риска и риска развития инсульта на фоне приема ПСМ по сравнению с приемом ингибиторов ДПП-4 (ОР 1,20 (1,85–2,87), $p = 0,005$ против ОР 4,51 (1,60–12,66), $p = 0,004$) [28].

Оба представленных анализа имеют ограничения. Первый – недостаток включенных в обзор рандомизированных исследований, второй – короткий период наблюдения в большинстве отобранных исследований (от 24 недель).

В отличие от нуждающихся в уточнении результатов двух представленных работ отсутствие отрицательного влияния ПСМ на выживаемость больных с инфарктом миокарда и СД 2 типа было продемонстрировано неоднократно и убедительно [29–31]. Можно сделать вывод, что в настоящий момент нет однозначных

NB

Глюкованс: фармакодинамика

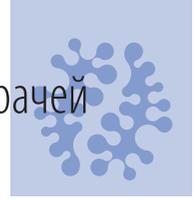
Глюкованс – фиксированная комбинация двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп – метформина и глибенкламида.

Метформин относится к группе бигуанидов, снижает содержание как базальной, так и постпрандиальной глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Имеет три механизма действия:

- ✓ снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- ✓ повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину, потребление и утилизацию глюкозы клетками в мышцах;
- ✓ задерживает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте.

Препарат также оказывает благоприятное действие на липидный состав крови, снижая уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины второго поколения. Содержание глюкозы при приеме глибенкламида снижается в результате стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы



и убедительных данных о безопасности ПСМ в отношении повышения сердечно-сосудистых рисков, в связи с чем очевидна необходимость долгосрочных, хорошо спланированных работ для всеобъемлющей оценки соответствующих показателей. Между тем, учитывая соотношение факторов за и против, ПСМ сохраняют прочные позиции среди часто назначаемых пероральных сахароснижающих препаратов.

Один из старейших и наиболее используемых представителей класса ПСМ – глибенкламид.

Существует две формы препарата. Первая – немикронизированная. Она обладает более низким профилем безопасности: медленное всасывание приводит к тому, что максимальная концентрация вещества в плазме (C_{max}) и соответственно максимальная секреция инсулина достигаются спустя 1,5–4 часа после приема препарата, то есть его активное действие приходится преимущественно на постабсорбционный период, характеризующийся постепенно снижающимся уровнем гликемии. Это объясняет повышенный риск отсроченной гипогликемии (развивается через 4–6 часов после приема препарата). Вторая, микронизированная форма глибенкламида, обладая почти 100%-ной биодоступностью (первая форма – биодоступность 29–69%), быстро всасывается и быстро начинает действовать – C_{max} препарата в плазме достигается уже через 30 минут после приема, что в большей степени соответствует постпрандиальному подъему гликемии, восстанавливает столь значимую острую фазу инсулинового ответа и позволяет значительно снизить риск отсроченной гипогликемии [32].

Кроме отсутствия доказанного неблагоприятного влияния глибенкламида на сердечно-сосудистые исходы у него есть дополнительное преимущество перед другими представителями препаратов сульфонилмочевины [27, 28, 33]. Это выраженное антиаритмическое действие при остром инфаркте миокарда, связанное со способ-

ностью закрывать АТФ-зависимые K^+ -каналы и предотвращать чрезмерную потерю ионов K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии. По данным ряда работ, глибенкламид снижает риск развития такого жизнеугрожающего осложнения инфаркта миокарда, как фибрилляция желудочков [34–36]. Следовательно, при корректном проведении терапии применение микронизированной формы глибенкламида отличается эффективностью и безопасностью.

Прогрессирование СД неизбежно приводит к необходимости интенсификации терапии – значительному повышению дозы исходного препарата и/или увеличению числа лекарственных средств, что неблагоприятно сказывается на приверженности пациентов лечению. Ситуация усугубляется высокой частотой полиморбидности у больных СД 2 типа, нередко ассоциированной с полипрагматией. Один из возможных путей решения данной проблемы – использование фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов. Наиболее рациональным представляется одновременное воздействие на два звена патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина. Оптимальным сочетанием является комбинация бигуанида с препаратом сульфонилмочевины: наряду с высокой эффективностью обеих групп препаратов их совместное применение не ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых событий, показателей общей и кардиальной смертности [37]. Удачным и хорошо изученным примером такой фиксированной комбинации можно назвать сочетание метформина и глибенкламида (препарат Глюкованс). Входящая в состав комбинации микронизированная форма глибенкламида обеспечивает быстрое и 100%-ное всасывание действующего вещества, что оптимизирует контроль уровня постпрандиальной гликемии и снижает риск отсроченных гипогликемий. Сходная фармакокинетика мет-

формина и микронизированного глибенкламида позволяет принимать Глюкованс два раза в сутки и независимо от приема пищи. Две формы выпуска – 5 мг/500 мг и 2,5 мг/500 мг – облегчают подбор индивидуальной дозы. Исследования продемонстрировали большую эффективность Глюкованса в отношении контроля постпрандиальной, тощачковой гликемии и уровня гликированного гемоглобина по сравнению с монотерапией его составляющими в отдельности. Свободное сочетание метформина и глибенкламида также проигрывает фиксированной комбинации по частоте побочных эффектов, в частности в отношении эпизодов гипогликемии и диспепсических явлений. Последние реже развиваются на фоне терапии Глюковансом. При этом указанные положительные результаты достигаются при меньших средних дозах метформина и глибенкламида в сравнении с монотерапией указанными лекарственными средствами или сочетанием их отдельных форм [38–43]. Еще одно преимущество Глюкованса – приемлемая стоимость. Это позволяет сократить затраты пациентов на лечение и способствует повышению приверженности терапии [44]. Все перечисленное характеризует терапию фиксированной комбинацией метформина и микронизированного глибенкламида (Глюкованса) как эффективную, при корректном проведении безопасную и хорошо переносимую, удобную в применении и экономически выгодную для пациентов, а следовательно, рациональную. Таким образом, существующие подходы к сахароснижающей терапии СД 2 типа опираются на патофизиологические механизмы развития и прогрессирования заболевания. С накоплением новых знаний о патогенезе и течении заболевания появляются и новые группы эффективных лекарственных средств. Остается все меньше жестких алгоритмов проводимого лечения и все четче и обоснованнее становятся рекоменда-

эндокринология



ции по его индивидуализации. Таким образом, на современном этапе врач и пациент имеют возможность выбора оптимальной терапии исходя из ее достоинств и недостатков для конкретного больного. Действительно, рацио-

нальная терапия наряду с эффективностью и безопасностью должна иметь ряд дополнительных преимуществ, таких как удобство применения, хорошая переносимость и разумная стоимость. Всем этим требованиям удовлетворяет

фиксированная комбинация метформина и микронизированной формы глибенкламида – препарат Глюкованс, который уже около 10 лет занимает важное место в сахароснижающей терапии СД 2 типа. ☼

Литература

- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 3. P. 311–321.
- Hoist J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2008. Vol. 10. Suppl. 3. P. 14–21.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2014 // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. S14–S80.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 6-е изд., 2013.
- Foster P.D., Mamdani M.M., Juurlink D.N. et al. Trends in selection and timing of first-line pharmacotherapy in older patients with type 2 diabetes diagnosed between 1994 and 2006 // *Diabet. Med.* 2013. Vol. 30. № 10. P. 1209–1213.
- International Diabetes Federation Guideline for Type 2 Diabetes. 2005.
- ESC and EASD Guidelines Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text // *Eur. Heart J.* 2007. doi:10.1093/eurheartj/ehl261.
- Pfeiffer A.F., Klein H.H. The treatment of type 2 diabetes // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014. Vol. 111. № 5. P. 69–81.
- Merck Diabetes and the heart. 2nd Edition. CardioMetabolic Care, 2005.
- Holmes D., Fitzgerald P., Goldberg S. et al. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial // *Am. Heart J.* 2000. Vol. 139. Pt. 1. P. 23–31.
- Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. Pt. 2. P. 6S36–6S43.
- Бутрова С.А., Елисеєва А.Ю., Ильин А.В. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // *Ожирение и метаболизм.* 2008. № 2. С. 17–22.
- Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9285. P. 893–894.
- Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 1. P. 23–28.
- Franciosi M., Lucisano G., Lapice E. et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 8. P. e71583.
- Wang Z., Lai S.T., Xie L. et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. № 18.
- Decensi A., Puntoni M., Goodwin P. et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Prev. Res.* 2010. Vol. 3. № 11. P. 1451–1461.
- Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 6. P. 881–891.
- Romero I.L., McCormick A., McEwen K.A. et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. № 1. P. 61–67.
- Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Diabetes. Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 5. P. 410–417.
- Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 9. P. 602–613.
- Li L., Shen J., Bala M.M. et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies // *BMJ.* 2014. Vol. 348.
- Karagiannis T., Paschos P., Paetas K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2012. Vol. 344.
- McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* 2011. Vol. 5. № 1. P. e35–48.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
- Klarenbach S., Cameron C., Singh S., Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // *CMAJ.* 2011. Vol. 183. № 16. P. E1213–1220.
- Phung O.J., Schwartzman E., Allen R.W. et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *Diabet. Med.* 2013. Vol. 30. № 10. P. 1160–1171.

Сахарный диабет 2 типа
Задача одна – достичь цели
метформин 500 мг + глибенкламид 2,5 мг / 5 мг

ГЛЮКОВАНС®

Вместе сильнее, чтобы идти дальше



Реклама

Микронизированный глибенкламид в составе таблетки обеспечивает^{1, 2}

- Более выраженное воздействие на гипергликемию
- Меньший риск гипогликемии

Две дозировки препарата 500/2,5 и 500/5 мг

- Удобство при подборе терапии³
- Удобство при длительном лечении³



Сокращенная информация по назначению.

Торговое название препарата: ГЛЮКОВАНС®. **Группировочное название:** Глибенкламид+Метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа у взрослых; при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей монотерапии метформином или производными сульфонилмочевины; для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии. **Способ применения и дозы:** Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии. Начальная доза составляет 1 таблетку препарата Глюкованс® 2,5 мг + 500 мг или Глюкованс® 5 мг + 500 мг 1 раз в день. Во избежание гипогликемии начальная доза не должна превышать дневную дозу глибенкламида или метформина, если они применялись в качестве терапии первой линии. Рекомендуется увеличивать дозу не более чем на 5 мг глибенкламида + 500 мг метформина в день каждые 2 или более недель для достижения адекватного контроля содержания глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки препарата Глюкованс® 5 мг + 500 мг или 6 таблеток препарата Глюкованс® 2,5 мг + 500 мг. Режим дозирования зависит от индивидуального назначения. Таблетки следует принимать во время еды. Каждый приём препарата должен сопровождаться приёмом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии. Препарат не рекомендован для применения у детей. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к вспомогательным веществам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек; острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек; дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств; острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей; сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесённый инфаркт миокарда, шок; печёночная недостаточность; порфирия; беременность; период грудного вскармливания; одновременный приём миконазола; обширные хирургические операции; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; лактоацидоз; соблюдение гипокалорийной диеты. Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. Содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочное действие (частое и очень часто):** гипогликемия; в начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови; часто: нарушение вкуса; очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** лихорадочный синдром, надпочечниковая недостаточность, гипофункция передней доли гипофиза, заболевания щитовидной железы с некомпенсированным нарушением её функции. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Donahue S.R. et al. Clinical Pharmacokinetics; 2002, 15 (41): 1301–9. 2. Howlett H. et al., Current Medical Research and Opinion; 2003, 19 (3): 218–20.
3. Melikani C. et al., Clinical Therapeutics; 2002, 24 (3): 460–7. Информация для специалистов здравоохранения.





28. Monami M., Genovese S., Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 10. P. 938–953.
29. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A. et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2003. Vol. 111. № 6. P. 344–350.
30. Arruda-Olson A.M., Patch R.K., Leibson C.L. et al. Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction // *Mayo Clin. Proc.* 2009. Vol. 84. № 1. P. 28–33.
31. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. № 7. P. 650–661.
32. Arnala I., Uusitupa M. A double-blind comparison of two glibenclamide preparations, HB 419 and HB 420, in maturity-onset (type 2) diabetic patients // *Ann. Clin. Res.* 1983. Vol. 15. Suppl. 37. P. 33–35.
33. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
34. Koltai M.Z., Aranyi Z., Ballagi-Podány G., Pogátsa G. The role of hypoglycemic sulphonylureas in arrhythmias contributing to the mortality in acute myocardial ischemia // *Acta Physiol. Hung.* 1990. Suppl. 75. P. 175–176.
35. Lomuscio A., Vergani D., Marano L. et al. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coron Artery Dis.* 1994. Vol. 5. № 9. P. 767–771.
36. Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J. et al. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 4. P. 637–640.
37. Sillars B., Davis W.A., Hirsch I.B., Davis T.M. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 9. P. 757–765.
38. Howlett H., Porte F., Allavoine T. et al. The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2003. Vol. 19. № 3. P. 218–225.
39. Dailey G.E. Glyburide/metformin tablets: a new therapeutic option for the management of Type 2 diabetes // *Expert Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4. № 8. P. 1417–1430.
40. Davidson J.A., Scheen A.J., Howlett H.C. Tolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance): a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus // *Drug. Saf.* 2004. Vol. 27. № 15. P. 1205–1216.
41. Blonde L., Joyal S., Henry D., Howlett H. Durable efficacy of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance) during 52 weeks of open-label treatment in type 2 diabetic patients with hyperglycaemia despite previous sulphonylurea monotherapy // *Int. J. Clin. Pract.* 2004. Vol. 58. № 9. P. 820–826.
42. Bruce S., Park J.S., Fiedorek F.T., Howlett H.C. Beta-cell response to metformin-glibenclamide combination tablets (Glucovance) in patients with type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 7. P. 783–790.
43. Lamos E.M., Stein S.A., Davis S.N. Combination of glibenclamide-metformin HCl for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin. Pharmacother.* 2012. Vol. 13. № 17. P. 2545–2554.
44. Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide-metformin tablets in type 2 diabetes mellitus // *Med. J. Malaysia.* 2012. Vol. 67. № 1. P. 21–24.

Rational Approach to Hypoglycemic Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

N.A. Petunina, A.L. Terekhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nina Aleksandrovna Petunina, napetunina@mail.ru

Approaches to hypoglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus are pathophysiology-based. Accumulation of knowledge on pathogenesis and course of the disease results in the emergence of new effective pharmacotherapeutic groups, i.e. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and in the development of new dosage forms. Flexible treatment algorithms and individualized approaches allow a physician/a patient to choose optimal management taking into account therapy advantages and disadvantages on a patients-specific basis. Metformin/micronized glibenclamide fixed combination (Glucovance) meets requirements for rational therapy of type 2 diabetes being an effective and safe modern preparation provided with some additional advantages including usability, good tolerability and acceptable cost.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, beta-cells dysfunction, hypoglycemia, cardiovascular risk, Glucovance

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



29–31 октября 2014 г.

Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Организаторы конференции

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

Информационная поддержка

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

MEDICAL

Основные направления программы конгресса:

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

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

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

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

Конгресс проводится при технической и информационной поддержке генеральных спонсоров:

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

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

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

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



¹ Кафедра неврологии
Медицинской
школы Тель-Авива,
Тель-Авивский
университет

² Кафедра клинической
неврологии
и профилактической
медицины Дунайского
университета
(г. Кремс)

³ Кафедра неврологии
и нейрохирургии
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета,
Московская городская
больница № 8 для
нейропсихиатрии

⁴ Академия медицины
Sahlgrenska,
Гетеборгский
университет

Диабет и мозг: вопросы и нерешенные проблемы*

N.M. Bornstein¹, A. Korczyn¹, M. Brainin², A. Guekht³, I. Skoog⁴

Адрес для переписки: Amos Korczyn, amoskor@tau.ac.il

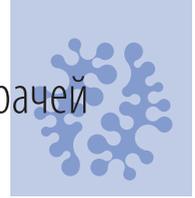
Сахарный диабет (СД) сопровождается повышенным риском развития умеренных когнитивных нарушений, деменции и инсульта. Вероятно, связь между СД и деменцией при сосудистых когнитивных нарушениях сильнее, чем при болезни Альцгеймера. Исходя из этого можно предположить, что цереброваскулярные заболевания являются важным фактором развития когнитивных нарушений при СД. Хотя механизмы влияния СД на мозг не ясны, они могут включать изменения в сосудах головного мозга, нарушения сигнальной системы инсулина в головном мозге, резистентность к инсулину, токсичность глюкозы, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликозилирования, эпизоды гипогликемии и изменения в метаболизме амилоида.

Когнитивные нарушения и деменция, связанные с СД, также могут быть опосредованы сосудистыми факторами риска, в частности ишемией головного мозга, которая обладает синергизмом с сопутствующими нейродегенеративными процессами. Ни препарата, одобренного для лечения сосудистой деменции, ни фармакологических методов лечения и профилактики когнитивных нарушений у больных СД в настоящее время не существует. Именно поэтому внимание специалистов сосредоточено на способах контроля сосудистых факторов риска, хотя убедительных доказательств, что снижение артериального давления и уровня липидов или жесткий гликемический контроль способны замедлять развитие когнитивных нарушений, нет. Чтобы снизить риск развития и прогрессирования когнитивных нарушений, больным СД может потребоваться индивидуальная мультимодальная терапия.

Плейотропные препараты разнонаправленного действия (например, церебролизин, Актоневгин) способны сыграть определенную роль в терапии когнитивных нарушений. Это обосновывает целесообразность проведения исследований по применению данных препаратов у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, сосудистая деменция, инсульт

* Переведено и опубликовано с разрешения правообладателя. Оригинал опубликован в *Neurol. Sci.* 2014. Vol. 35. № 7. P. 995–1001.



Введение

Сахарный диабет (СД) сопровождается повышенным риском развития умеренных когнитивных нарушений, деменции и инсульта [1]. Значение СД как одного из факторов развития деменции будет неуклонно возрастать, особенно если учитывать, что по расчетам экспертов к 2030 г. количество больных СД в мире достигнет 552 млн [2].

Сосудистые нарушения головного мозга, лежащие в основе снижения когнитивной функции, неоднородны. Они могут приводить к развитию острой или хронической ишемии или и той и другой одновременно.

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее частая причина деменции. Однако последние данные свидетельствуют, что сосудистые заболевания головного мозга являются не менее распространенным фактором снижения когнитивных функций. В то же время трудно установить природу деменции, и у большинства пациентов, особенно пожилого возраста, заболевание имеет смешанный характер [3]. В нескольких когортных исследованиях данные аутопсии показали смешанные изменения у большинства пациентов с деменцией, включающие изменения, характерные для БА (например, бета-амилоидные бляшки), и сосудистые очаги (инфаркты, лакуны, микрокровоизлияния и изменения белого вещества) [4].

Диабет и когнитивные функции

В ряде исследований с участием больных СД 2 типа (до 90%) показано, что СД является фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции [5, 6]. Одномоментные поперечные исследования продемонстрировали снижение когнитивных функций в группе СД относительно контрольной группы [7]. Продольные исследования также показали снижение когнитивной функции у пациентов с СД [8, 9].

Р.К. Crane и соавт. и L. Kerti и соавт. доказали, что повышение уровня глюкозы в крови связано с риском

развития когнитивных нарушений или деменции даже у пациентов, не страдающих СД [10, 11]. С. Ruis и соавт. наблюдали умеренные когнитивные нарушения у пациентов на ранней стадии СД 2 типа [12]. К.Ф. Yates и соавт. отметили влияние метаболического синдрома на снижение когнитивных функций и риск развития деменции [13]. Тем не менее данные о причинно-следственной связи между СД и когнитивными нарушениями неоднозначны.

Предполагается, что между деменцией и СД при сосудистой природе когнитивных нарушений существует более тесная связь, чем при БА. Так, метаанализ, проведенный G. Cheng и соавт. (2012), показал, что при СД относительный риск умеренных когнитивных нарушений составляет 1,2, БА – 1,5, сосудистой деменции – 2,5 [14]. В отличие от пациентов, не страдающих СД, у пациентов пожилого возраста с СД отмечаются снижение содержания бета-амилоида и увеличение частоты инфарктов головного мозга [15].

Сахарный диабет может быть связан с развитием только умеренных когнитивных нарушений,

которые медленно прогрессируют и приводят к едва заметным изменениям самооценки, настроения и самочувствия. При этом деменция не развивается. У некоторых пациентов СД сопровождается повышенным риском развития тяжелого когнитивного дефицита и деменции. Эти два процесса могут являться отражением непрерывного континуума с развитием умеренного поражения на раннем этапе. Однако при анализе с учетом возраста и характера развития нарушений выявлены различия между этими двумя типами нарушений. Скорее всего это самостоятельные процессы [16]. Если это так, то и факторы риска, и подходы к терапии будут различаться.

В патофизиологии когнитивных нарушений участвуют различные метаболические и сосудистые нарушения (рис. 1) [17]. Механизмы, посредством которых СД способствует развитию изменений головного мозга, пока не изучены, но скорее всего они включают и цереброваскулярные, и нейродегенеративные изменения. Определенную роль могут играть изменения сосудов головного мозга,



Рис. 1. Возможные причины развития когнитивных нарушений при СД 2 типа



нарушения в мозговой сигнальной системе инсулина, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликозилирования, эпизоды гипогликемии и нарушения метаболизма амилоида. В исследованиях, где использовались методы нейровизуализации, показано наличие структурных изменений в головном мозге у пациентов с СД. При проведении магнитно-резонансной томографии установлена связь между СД и бессимптомными инфарктами мозга [18]. Возможно, СД является фактором риска прогрессирования поражения белого вещества головного мозга [19]. Данные об этой связи противоречивы.

Диабет и острый ишемический инсульт

Когнитивные нарушения и деменция, связанные с СД, могут опосредоваться через ишемический инсульт, который обладает аддитивным действием или синергизмом с сопутствующими нейродегенеративными поражениями. Пациенты с СД подвержены высокому риску развития инсульта. В метаанализе с участием почти 700 000 пациентов показано, что СД повышает риск развития ишемического инсульта в два раза после таких факторов риска, как индекс массы тела, артериальное давление, уровень липидов (отношение рисков (ОР) 2,27 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,95–2,65) [20]. С наличием СД также связаны неблагоприятные исходы инсульта, в частности увеличение смертности [21].

Очень часто у больных с острым инсультом выявляется СД, который ранее не был диагностирован. В когортном исследовании 238 пациентов с острым инсультом у 36% СД уже был в анамнезе, а у 16% диагностирован впервые. Еще 4% пациентов имели нарушения толерантности к глюкозе или повышенный уровень глюкозы в крови натощак [22]. Доля больных с острым инсультом и не диагностированным ранее СД, а не

с преходящей стрессовой гипергликемией может быть выше, чем принято считать, поскольку в исследованиях инсульта критерием СД является наличие заболевания в анамнезе или факт приема антидиабетических препаратов [23].

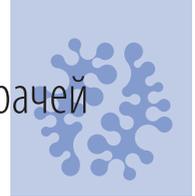
Гипергликемия в период острой фазы инсульта связана с ухудшением краткосрочного прогноза. В систематическом обзоре показано, что ОР госпитальной или 30-дневной летальности после ишемического инсульта составил 3,3 у пациентов с гипергликемией без диагностированного СД и 2,0 у пациентов с диагностированным СД (по сравнению с пациентами, у которых уровень глюкозы был в норме) [24]. В работе J. Alvarez-Sabin и соавт. отмечено, что среди 268 пациентов с нелакунарным инсультом гипергликемия при поступлении в стационар отрицательно коррелировала со степенью улучшения неврологического статуса в первые 24 часа у пациентов с успешной реперфузией после введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA), но не у больных, у которых реперфузия отсутствовала [25]. Вероятно, негативное влияние гипергликемии на размер инфаркта может быть связано с тем, происходит реперфузия или нет. Однако A. Bruno и соавт. показали, что более высокие уровни гликемии были связаны с меньшей вероятностью улучшения неврологического статуса и высоким риском симптоматического внутримозгового кровоизлияния независимо от лечения rt-PA [26].

Механизмы неблагоприятного воздействия гипергликемии при ишемическом инсульте могут включать нарушение реканализации и увеличение реперфузионного повреждения (рис. 2) [27]. Связь между гипергликемией и неблагоприятным исходом после инсульта более выражена при крупных инфарктах головного мозга и менее – при лакунарном инсульте [28]. Возможно, это следствие того, что гипергликемия снижает вероятность сохранения жизнеспособ-

ности клеток ишемической «полутени», ишемизированной зоны, которая потенциально способна восстановиться в случае адекватной реперфузии через несколько часов после начала инсульта. При лакунарном инсульте «полутени» обычно нет.

Отрицательное влияние гипергликемии на исход инсульта обуславливает необходимость приема сахароснижающих препаратов в острой фазе. Результаты ранних исследований продемонстрировали, что интенсивная инсулиноterapia оказывает положительный эффект у тяжелобольных пациентов с гипергликемией (без инсульта) [29]. Результаты более поздних исследований не подтвердили этот вывод. В исследовании NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation – оценка нормогликемии при интенсивной терапии и выживания при использовании алгоритма регуляции уровня глюкозы) показано, что интенсивный контроль уровня глюкозы в крови повышает смертность среди взрослых пациентов. Авторы отмечают, что показатели смертности снижаются при уровне глюкозы в крови 180 мг/дл или менее и повышаются при уровне глюкозы 81–108 мг/дл [30]. Кроме того, интенсивную терапию сахароснижающими препаратами связывают с высоким риском развития тяжелой гипогликемии [31].

Доказательств, что снижение уровня глюкозы улучшает клинические исходы у пациентов с острым инсультом, пока нет. В исследовании GIST-UK (UK Glucose Insulin Stroke Trial – британское исследование глюкозы и инсулина при инсульте) у пациентов, рандомизированных в группу терапии глюкозой, калием, инсулином в переменной дозе, в первые 24 часа после инсульта отмечено статистически значимое снижение уровня глюкозы в плазме и систолического артериального давления. Однако значимого снижения показателей смертности в течение 90 дней по сравнению с контрольной группой не выявлено. Необходимо отметить, что



исследование отличалось недостаточной масштабностью, более 20% пациентов перенесли лакунарный инсульт, а уровень глюкозы в крови во время 24-часового периода терапии в группе интенсивной терапии был только на 0,57 ммоль/л ниже [32].

В пилотном исследовании A. Bruno и соавт. пациенты были рандомизированы на две группы: группу интенсивной терапии инсулином (целевой уровень глюкозы – 7,2 ммоль/л) и группу стандартной терапии инсулином (целевой уровень глюкозы – 11,1 ммоль/л). Клинические исходы оказались лучше у пациентов, получавших интенсивный курс терапии инсулином, хотя различия между группами не были значимыми [33]. В настоящее время проводится исследование III фазы SHINE (Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort – сетевое исследование инсульта, гипергликемии и инсулина). Его результаты помогут сравнить стандартный контроль гликемии с интенсивным контролем гликемии у гипергликемических пациентов с острым ишемическим инсультом [34].

Подходы к лечению для профилактики или уменьшения тяжести когнитивных нарушений

На сегодняшний день специфические фармакологические методы лечения и профилактики когнитивных нарушений у больных СД отсутствуют, поэтому особое внимание уделяется строгому контролю сосудистых факторов риска с целью замедления прогрессирования когнитивного дефицита. Показано, что гипотензивная терапия уменьшает риск развития деменции в общей популяции, хотя результаты рандомизированных контролируемых исследований не вполне убедительны [35]. В исследовании PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study – исследование профилактики повторного инсульта при применении периндоприла) у 6105 пациентов с перенесенным инсультом или транзиторной ише-

мической атакой когнитивные функции были значительно меньше снижены на фоне применения периндоприла (в виде монотерапии или с индапамидом), чем у пациентов на фоне приема плацебо, и отмечено незначительное снижение частоты деменции [36].

В исследовании HYVET-COG (Hypertension in the Very Elderly Trial Cognitive function assessment – артериальная гипертензия в исследовании когнитивной функции у пациентов старческого возраста) прием индапамида в сочетании с периндоприлом или без него оказал

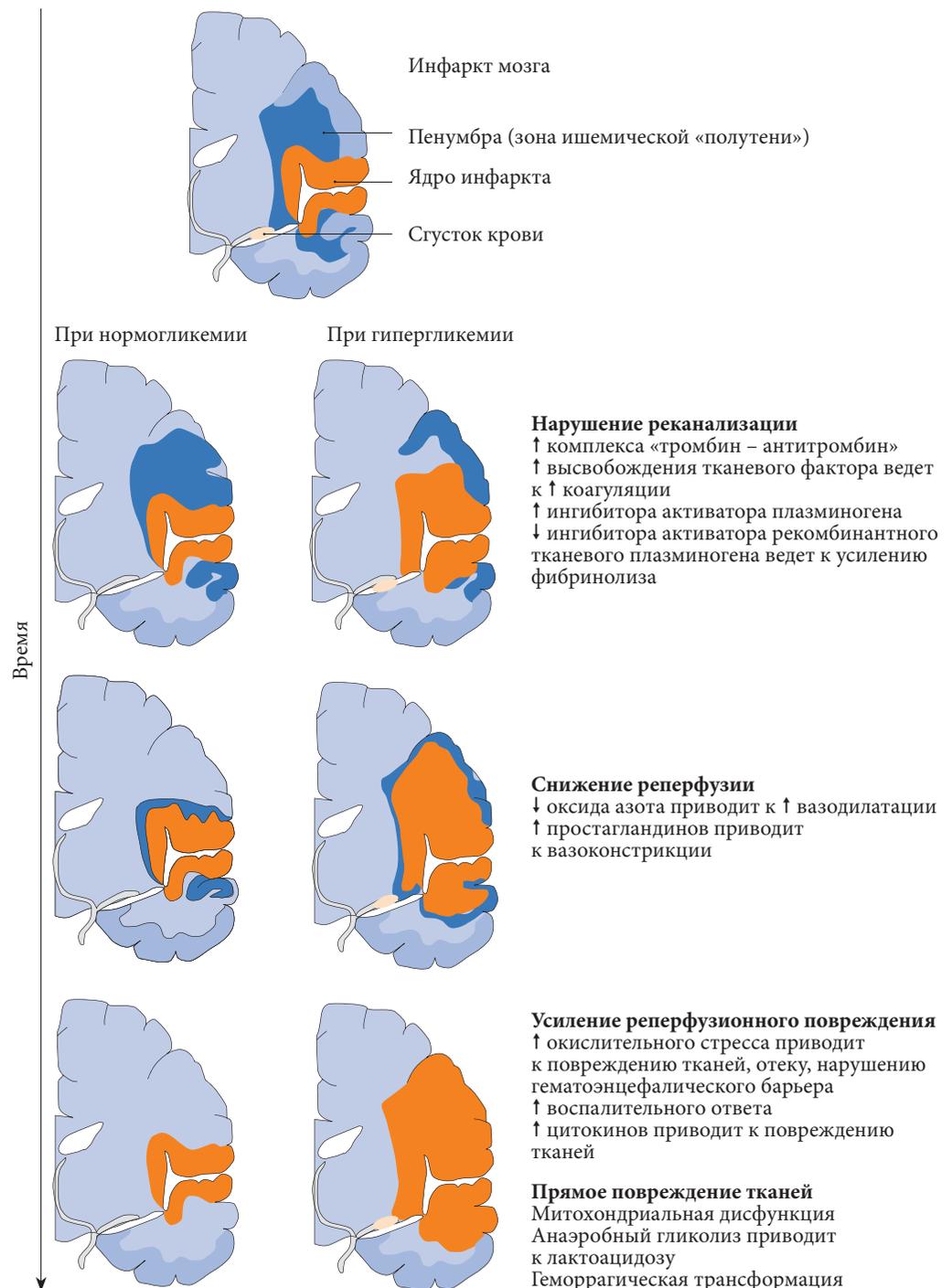


Рис. 2. Возможные временные эффекты гипергликемии на патологическое развитие инфаркта мозга

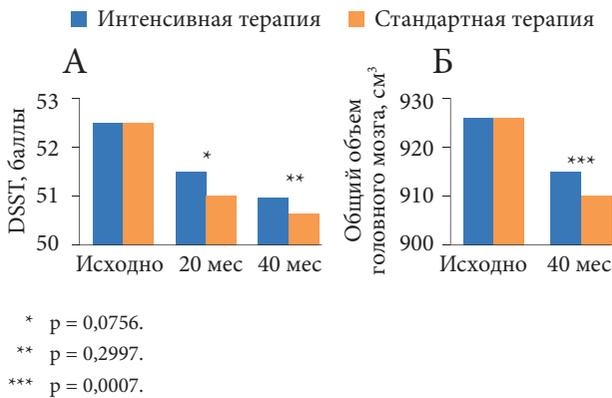


Рис. 3. Исходы в исследовании ACCORD-MIND (А – тест замены цифровых символов (digit symbol substitution test – DSST), Б – общий объем головного мозга)

незначительное влияние на риск развития деменции – ОР составил 0,86 (95% ДИ 0,67–1,09) [37]. Другие исследования не продемонстрировали влияния гипотензивной терапии на когнитивные функции или риск развития деменции [38, 39]. Эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения когнитивных функций также не доказана. Показано отсутствие эффекта при применении симвастатина [40] или правастатина [41]. Некоторые методологические недостатки могли помешать продемонстрировать уменьшение когнитивных нарушений при воздействии на факторы сосудистого риска (включение больных молодого возраста с низкой частотой когнитивных нарушений, недостаточная продолжительность последующего наблюдения, высокий уровень отсева из-за когнитивных нарушений) и дополнительные воздействия на факторы риска в группе плацебо и контрольной группе [35].

Неоднозначные данные получены и при анализе связи между жестким контролем гликемии у больных СД и когнитивными функциями. Одни исследования показали преимущество интенсивного контроля гликемии для когнитивных функций [42, 43], другие не продемонстрировали различий [44]. В исследовании ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care –

англо-датско-голландское исследование интенсивной терапии у пациентов с выявленным при скрининге сахарным диабетом в учреждениях первичной медицинской помощи) выраженность когнитивных нарушений у пациентов с впервые выявленным при скрининге СД 2 типа через шесть лет наблюдения не различалась в группах интенсивного многофакторного и стандартного лечения [45]. Кроме того, когнитивные нарушения в обеих группах соответствовали таковым в контрольной группе (участники без СД). В самом крупном на сегодняшний день исследовании ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Memory in Diabetes – мероприятия по контролю сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом – память при сахарном диабете) когнитивная функция за 40 месяцев наблюдения не улучшилась на фоне интенсивного гликемического контроля (HbA1c – 6,0%) по сравнению со стандартным (HbA1c – 7,0–7,9%) [46]. Тем не менее уменьшение объема мозга было значимо ниже в группе пациентов, получавших интенсивную терапию (рис. 3).

Структурные изменения в головном мозге могут начаться до того, как когнитивные различия между группами станут очевидными, и, следовательно, могут потребоваться долгосрочные наблюдения для выявления преимуществ более интенсивного контроля гликемии. Кроме того, было высказано предположение, что в среднем основные когнитивные функции остаются относительно стабильными в течение длительного периода в обеих группах, что ограничивает возможности терапии [6]. Тем не менее, учитывая высокую смертность у пациентов при интенсивной терапии, строгий контроль гликемии с целью уменьшения влияния СД на головной мозг не рекомендуется. Тяжелые гипогликемические эпизоды в анамнезе связаны с более выраженной деменцией, поэтому важно сопоставлять преимущества жесткого

контроля гликемии и более высокий риск гипогликемии [47]. Эффективность пероральных противодиабетических препаратов для профилактики и лечения когнитивных нарушений сосудистой природы требует уточнения. Первоначально некоторые исследования позволили предположить, что тиазолидиндионы положительно влияют на когнитивные функции у пациентов с БА [48]. Однако крупные, более надежные исследования росиглитазона не продемонстрировали положительных результатов в этом отношении [49]. Данные исследования ACCORD-MIND показали, что терапия росиглитазоном связана с более быстрым снижением когнитивных функций после 40 месяцев [50], хотя эти результаты, возможно, были искажены различиями между пациентами. Не наблюдалось также связи между использованием инсулина и состоянием когнитивных функций. Терапия метформином сопровождалась накоплением амилоидных пептидов в нейронных культурах. Это указывает на возможность ускоренного развития клинических проявлений БА у пациентов с СД 2 типа на фоне приема данного препарата [51]. В недавнем ретроспективном исследовании использование метформина было связано с ухудшением когнитивных функций у больных СД [52]. В то же время исследования у животных показали, что метформин может уменьшать биохимические изменения, подобные изменениям при БА [53]. До сих пор не существует препарата, одобренного для лечения сосудистой деменции. Терапия БА такими препаратами, как ингибиторы холинэстеразы, донепезил и галантамин, сопровождалась некоторым улучшением когнитивной функции в клинических испытаниях, но воздействие на общее состояние и функционирование было менее очевидным [54, 55]. Не было отмечено очевидного положительного эффекта антагонистов N-метил-D-аспартатных рецепторов (например, меманти-



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

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

Сокращенная информация по применению:

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

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

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

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

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



на) при сосудистой деменции. Незначительные когнитивные улучшения у некоторых пациентов при таком лечении могут быть результатом одновременного влияния на БА [56].

Плейотропные препараты с мультимодальными механизмами действия (например, церебролизин) обладают определенными положительными эффектами, хотя эти данные требуют подтверждения [57].

Еще одним препаратом с плейотропным нейропротективным и метаболическим влиянием является Актовегин. Эффекты Актовегина включают повышение поглощения и утилизации кислорода, улучшение метаболизма глюкозы и выживаемости нейронов, ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразной активности, уменьшение окислительного стресса, активацию ядерного фактора каппа-В (nuclear factor каппа В – NF-каппа В) и снижение апоптоза [58]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 567 пациентов прием Актовегина

приводил к уменьшению симптомов диабетической полинейропатии [59]. Другие исследования позволили предположить, что Актовегин оказывает положительное влияние на когнитивные функции. Этот эффект Актовегина в настоящее время исследуется в рандомизированном контролируемом испытании [60]. Учитывая плейотропное нейропротективное и метаболическое действие препарата, необходимо исследовать влияние Актовегина на когнитивную функцию у больных СД.

Заключение

Актуальность проблемы когнитивных нарушений и деменции у больных СД возрастает. В настоящее время нет специфичных методов лечения когнитивных нарушений или профилактики дальнейшего снижения когнитивных функций в общей популяции или только у пациентов с СД. Для снижения риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений у больных СД могут потребоваться инди-

видуализированные мультимодальные подходы к терапии. Использование плейотропных препаратов способно сыграть определенную роль в лечении когнитивных нарушений у данной категории больных, поэтому требуется дальнейшее их исследование в популяции больных СД.

Благодарность. В настоящем обзоре обобщены выступления и доклады экспертов на совещании, которое состоялось в Мюнхене (2012) при поддержке компании Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Спонсор предоставил финансовую поддержку Энди Бонд из Spirit Medical Communications, чтобы составить проект этого обзора и определить его автора-координатора. За окончательный вариант статьи полностью ответственны указанные авторы.

Открытый доступ. Эта статья распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution, которая позволяет ее любое использование, распространение и воспроизведение при условии, что автор(ы) оригинала и источник упоминаются. ☺

Литература

- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 3. P. 313–321.
- Korczyn A.D. Mixed dementia – the most common cause of dementia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 977. P. 129–134.
- Schneider J.A., Bennett D.A. Where vascular meets neurodegenerative disease // *Stroke*. 2010. Vol. 41. Suppl. 10. P. 144–146.
- Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 1. P. 64–74.
- Exalto L.G., Whitmer R.A., Kappelle L.J., Biessels G.J. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease // *Exp. Gerontol.* 2012. Vol. 47. № 11. P. 858–864.
- Brands A.M., Van den Berg E., Manschot S.M. et al. A detailed profile of cognitive dysfunction and its relation to psychological distress in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* Vol. 13. № 2. P. 288–297.
- Knopman D., Boland L.L., Mosley T. et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults // *Neurology*. 2001. Vol. 56. № 1. P. 42–48.
- Arntzen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: the Tromsø study // *Eur. J. Neurol.* 2011. Vol. 18. № 5. P. 737–743.
- Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A. et al. Glucose levels and risk of dementia // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 6. P. 540–548.
- Kerti L., Witte A.V., Winkler A. et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure // *Neurology*. 2013. Vol. 81. № 20. P. 1746–1752.
- Ruis C., Biessels G.J., Gorter K.J. et al. Cognition in the early stage of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 7. P. 1261–1265.
- Yates K.F., Sweat V., Yau P.L. et al. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. № 9. P. 2060–2067.
- Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42. № 5. P. 484–491.
- Ahtiluoto S., Polvikoski T., Peltonen M. et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study // *Neurology*. 2010. Vol. 75. № 13. P. 1195–1202.

эндокринология



16. *Reijmer Y.D., van den Berg E., Ruis C. et al.* Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 507–519.
17. *Strachan M.W.* R D Lawrence Lecture 2010. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 2. P. 141–147.
18. *Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. et al.* Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 2. P. 392–396.
19. *Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al.* Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 5. P. 1414–1420.
20. *Sarwar N., Gao P., Emerging Risk Factors Collaboration et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.
21. *Eriksson M., Carlberg B., Eliasson M.* The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study // *Cerebrovasc. Dis.* 2012. Vol. 34. № 2. P. 153–160.
22. *Matz K., Keresztes K., Tatschl C. et al.* Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 4. P. 792–797.
23. *Brainin M., Matz K., Teuschl Y., Tatschl C.* The hidden burden of glucose pathology in acute stroke remains hidden // *Stroke.* 2009. Vol. 40. № 1. P. 3.
24. *Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al.* Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview // *Stroke.* 2001. Vol. 32. № 10. P. 2426–2432.
25. *Alvarez-Sabi'n J., Molina C.A., Montaner J. et al.* Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator – treated patients // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 5. P. 1235–1241.
26. *Bruno A., Levine S.R., Frankel M.R. et al.* Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial // *Neurology.* 2002. Vol. 59. № 5. P. 669–674.
27. *Kruyt N.D., Biessels G.J., Devries J.H., Roos Y.B.* Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management // *Nat. Rev. Neurol.* 2010. Vol. 6. № 3. P. 145–155.
28. *Uyttenboogaart M., Koch M.W., Stewart R.E. et al.* Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke // *Brain.* 2007. Vol. 130. Pt. 6. P. 1626–1630.
29. *Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 19. P. 1359–1367.
30. *Finfer S., Chittock D.R., NICE-SUGAR Study Investigators et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 13. P. 1283–1297.
31. *Kansagara D., Fu R., Freeman M. et al.* Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 4. P. 268–282.
32. *Gray C.S., Hildreth A.J., Sandercock P.A. et al.* Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK) // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 5. P. 397–406.
33. *Bruno A., Kent T.A., Coull B.M. et al.* Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 2. P. 384–389.
34. *Southerland A.M., Johnston K.C.* Considering hyperglycemia and thrombolysis in the Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1268. P. 72–78.
35. *Lighthart S.A., Moll van Charante E.P., Van Gool W.A., Richard E.* Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review // *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 775–785.
36. *Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al.* Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 9. P. 1069–1075.
37. *Peters R., Beckett N., Forette F. et al.* Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. № 8. P. 683–689.
38. *Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A., Mann A.H.* Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults // *BMJ.* 1996. Vol. 312. № 7034. P. 801–805.
39. *Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. № 5. P. 875–886.
40. *Heart Protection Study Collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2002. Vol. 360. № 9326. P. 7–22.
41. *Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2002. Vol. 360. № 9346. P. 1623–1630.
42. *Ryan C.M., Freed M.I., Rood J.A. et al.* Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 2. P. 345–351.
43. *Luchsinger J.A., Palmas W., Teresi J.A. et al.* Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline // *J. Nutr. Health. Aging.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 445–449.
44. *Diabetes Control, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions. Complications Study Research Group et al.* Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1842–1852.
45. *Koekkoek P.S., Ruis C., van den Donk M. et al.* Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes – the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 314. № 1–2. P. 71–77.



46. *Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D. et al.* Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy // *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10. № 11. P. 969–977.
47. *Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al.* Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // *JAMA.* 2009. Vol. 301. № 15. P. 1565–1572.
48. *Risner M.E., Saunders A.M., Altman J.F. et al.* Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease // *Pharmacogenomics J.* 2006. Vol. 6. № 4. P. 246–254.
49. *Harrington C., Sawchak S., Chiang C. et al.* Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies // *Curr. Alzheimer. Res.* 2011. Vol. 8. № 5. P. 592–606.
50. *Seaquist E.R., Miller M.E., Fonseca V. et al.* Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 485–491.
51. *Chen Y., Zhou K., Wang R. et al.* Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. № 10. P. 3907–3912.
52. *Moore E.M., Mander A.G., Ames D. et al.* Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 2981–2987.
53. *Li J., Deng J., Sheng W., Zuo Z.* Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012. Vol. 101. № 4. P. 564–574.
54. *Black S., Román G.C., Geldmacher D.S. et al.* Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 10. P. 2323–2330.
55. *Auchus A.P., Brashear H.R., Salloway S. et al.* Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial // *Neurology.* 2007. Vol. 69. № 5. P. 448–458.
56. *Korczyn A.D., Vakhapova V., Grinberg L.T.* Vascular dementia // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 2–10.
57. *Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H. et al.* Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011. Vol. 20. № 4. P. 310–318.
58. *Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al.* Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 222–227.
59. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
60. *Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al.* A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* 2013. Vol. 3. № 1. P. 459–467.

Diabetes and the Brain: Issues and Unmet Needs

N.M. Bornstein¹, A. Korczyn¹, M. Brainin², A. Guekht³, I. Skoog⁴

¹ Department of Neurology, Tel Aviv Medical School, Tel Aviv University

² Department of Clinical Neurosciences and Preventive Medicine, Danube University Krems

³ Department of Neurology and Neurosurgery, Russian National Research Medical University, Moscow City Hospital № 8 for Neuropsychiatry

⁴ Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg

Contact person: Amos Korczyn, amoskor@tau.ac.il

Abstract Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of mild cognitive impairment, dementia and stroke. The association between DM and dementia appears to be stronger for vascular cognitive impairment than for Alzheimer's disease, suggesting cerebrovascular disease may be an important factor in cognitive impairment in DM. Although the exact mechanisms by which DM affects the brain remain unclear, changes to brain vasculature, disturbances of cerebral insulin signaling, insulin resistance, glucose toxicity, oxidative stress, accumulation of advanced glycation end products, hypoglycemic episodes, and alterations in amyloid metabolism may all be involved. Cognitive impairment and dementia associated with DM may also be mediated via vascular risk factors, in particular brain ischemia, the occurrence of which can have an additive or synergistic effect with concomitant neurodegenerative processes. To date, no drug has been approved for the treatment of vascular dementia and there are no specific pharmacological treatments for preventing or reducing cognitive decline in patients with DM. Most focus has been on tighter management of vascular risk factors, although evidence of reduced cognitive decline through reducing blood pressure, lipid-lowering or tighter glycemic control is inconclusive. Tailored, multimodal therapies may be required to reduce the risk of cognitive dysfunction and decline in patients with DM. The use of pleiotropic drugs with multimodal mechanisms of action (e.g., cerebrolysin, Actovegin) may have a role in the treatment of cognitive dysfunction and their use may warrant further investigation in diabetic populations.

Key words: diabetes, cognitive impairment, vascular dementia, stroke

эндокринология



165
лет

со дня рождения
В.П. Образцова

- 11–12 сентября, Ставрополь
II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
www.stavropol.rnmot.ru
- 18–19 сентября, Новосибирск
IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk.rnmot.ru
- 2–3 октября, Екатеринбург
II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- 12–14 ноября, Москва
IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2014

Подробности на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru



Взаимосвязь состояния сердечно-сосудистой системы и заболеваний щитовидной железы

В связи с высокой распространенностью и своеобразием клинической картины нарушений функции щитовидной железы у врачей разных специальностей возникает много вопросов о диагностике и лечении патологий этого органа. Своевременные диагностические и терапевтические мероприятия позволяют предупредить развитие серьезных осложнений, повысить качество и продолжительность жизни пациентов. В рамках научно-практической конференции «Кардиологические „маски“ соматических заболеваний», прошедшей 29 мая 2014 г. в здании правительства Москвы, были заслушаны доклады ведущих специалистов в области эндокринологии о взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы и заболеваний щитовидной железы.



Профессор
Н.А. Петунина

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Нина Александровна ПЕТУНИНА посвятила свое выступление вопросу влияния тиреоидных гормонов на функцию сердечно-сосудистой системы. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов в организме человека многообразны: регуляция роста и развития всех видов обменных процессов (энергетического, белкового, углеводного, жирового), влияние на психику,

Влияние гормонов щитовидной железы на функцию сердечно-сосудистой системы в норме и патологии

костно-мышечную, репродуктивную и, конечно, сердечно-сосудистую системы.

Связь состояния сердечно-сосудистой системы и заболеваний щитовидной железы известна давно. Еще в начале XX в. Н. Zondek предложил термины «микседематозное сердце» и «тиреотоксическое сердце». Эти термины используются и в настоящее время для обозначения пораженного миокарда при гипотиреозе и манифестном тиреотоксикозе.

Механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему хорошо изучены. Тиреоидные гормоны оказывают действие:

- на уровне генома;
- негеномное (прямое) – на мембрану, саркоплазматический ретикулум и митохондрии;
- на периферическую циркуляцию (сосудорасширяющее действие, изменение пред- и постнагрузки, влияющих на сердечный выброс).

Таким образом, изменение функциональной активности щитовид-

ной железы (тиреотоксикоз или гипотиреоз) приводит к изменению деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе таких параметров, как системное сосудистое сопротивление, сердечный выброс, частота сердечных сокращений, объем циркулирующей крови и др. Гипотиреоз обусловлен уменьшением продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой. Докладчик подчеркнула, что, несмотря на простоту и доступность диагностики гипотиреоза, очень часто в клинической практике данный диагноз ставится несвоевременно из-за доминирования симптомов заболевания другой системы организма. В такой ситуации говорят о клинической «маске» гипотиреоза.

Так, у первичного гипотиреоза можно выделить несколько «масок»: терапевтические (полиартерит, полисерозит, миокардит, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, нейроциркуляторная дистония, артериальная гипотензия, пиелонефрит,



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

гепатит, гипокинезия желчевыводящих путей и кишечника), гематологические (гипохромная, нормохромная, пернициозная и фолиеводефицитная анемии), хирургические (желчнокаменная болезнь), гинекологические (бесплодие, поликистоз яичников, миома матки, менометроррагии, опсомеория, аменорея, галакторея-амеория, гирсутизм), эндокринологические (акромегалия, ожирение, пролактинома, преждевременный псевдопубертат, задержка полового развития), неврологические (миопатия), дерматологические (алопеция) и психиатрические (депрессия, микседематозный делирий, гиперсомния, агрипния). Типичной кардиологической «маской» субклинического гипотиреоза являются стойкая гиперхолестеринемия, атерогенная дислипидемия, прогрессирующий атеросклероз, ИБС, аритмия, цереброваскулярная болезнь, артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана, гидроперикард.

Причиной позднего диагностирования гипотиреоза у пациентов пожилого возраста является схожесть симптомов заболевания и признаков физиологической старости: утомляемость, зябкость, сухость кожи, снижение аппетита, снижение когнитивных функций, нарушение слуха, сердечная недостаточность.

Дефицитом тиреоидных гормонов обусловлено развитие такого серьезного заболевания, как гипотиреоидная кардиомиопатия. Данное заболевание связано с нарушением обменных процессов. При этом поражается как сократительный миокард, так и строма. В сердце происходят дистрофические изменения, сопровождающиеся снижением интенсивности окислительного фосфорилирования, замедлением синтеза белка, уменьшением поглощения кислорода миокардом и электролитными сдвигами. В кардиомиоцитах откладывается креа-

тинфосфат, и возникает псевдогипертрофия миокарда. В сердце, как и в других тканях, депонируются кислые глюкозаминогликаны, вызывающие отек миокарда и стромы. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе проявляются в виде одышки, особенно во время нагрузки, повышенной утомляемости, снижения толерантности к физическим нагрузкам, преимущественно диастолической артериальной гипертензии, брадикардии, экссудативного перикардита (часто с плевритом), сердечной недостаточности, прогрессирования атеросклероза, ИБС.

Синусовая брадикардия является характерным, но не абсолютным клиническим признаком гипотиреоза. Тахисистолическая форма фибрилляции и трепетания предсердий проявляется, как правило, в виде пароксизмов. Чередование пароксизмов фибрилляции/трепетания предсердий с брадикардией часто ошибочно принимают за синдром слабости синусового узла при ИБС. Клиническим признаком гипотиреоза может быть и политопная экстрасистолия.

Изменение липидного обмена у пациентов с субклиническим гипотиреозом приводит к накоплению в крови атерогенных фракций липопротеинов, а именно липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), при снижении уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Это является доказанным фактором риска развития атеросклероза и ИБС, особенно при наличии умеренного ожирения, артериальной гипертензии.

Торможение распада ЛПНП, снижение экскреции холестерина и желчных кислот с желчью, уменьшение активности липопротеиновой липазы – механизмы возникновения гиперлипидемии. Результаты исследований показывают взаимосвязь гипотиреоза и уровня холестерина в крови (табл. 1).

Таблица 1. Взаимосвязь между уровнем холестерина и частотой гипотиреоза

| Уровень холестерина, ммоль/л | Гипотиреоз, % | |
|------------------------------|---------------|------------------|
| | явный* | субклинический** |
| 7,2–10,0 | 5,9–7,1 | 2,5 |
| < 4,4 | 0 | 1,1 |

* Уровень ТТГ > 10,0 мЕд/л, свободного тироксина < 10 пмоль/л.

** Уровень ТТГ > 5,0 мЕд/л.

Поэтому гиперхолестеринемия может свидетельствовать о наличии у пациента гипотиреоза и должна быть основанием для оценки функции щитовидной железы.

Взаимосвязь функционального состояния щитовидной железы с риском развития атеросклероза подтвердили результаты исследования А.Е. Hak и соавт. Было показано, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом чаще наблюдаются атеросклероз аорты и инфаркты миокарда. Авторы сделали вывод, что субклинический гипотиреоз – существенный фактор риска развития инфаркта миокарда и атеросклероза аорты. Так, при гипотиреозе скорректированная по возрасту распространенность инфаркта миокарда возрастает в 2,3 раза (доверительный интервал (ДИ) 1,3–4,0)¹.

Помимо изменений липидного обмена при субклиническом гипотиреозе снижается уровень эндотелиальных факторов вазодилатации, что в свою очередь является маркером раннего атеросклероза, нарушается диастолическая функция левого желудочка, увеличивается периферическое сопротивление и ригидность стенок сосудов, уменьшается толерантность к физической нагрузке.

При эхокардиографии у пациентов с субклиническим гипотиреозом может обнаружиться пролапс митрального клапана, который иногда сочетается с пролапсом трикуспидального и/или аортального клапанов, а также гидроперикард, протекающий бессимптомно. Эти изменения являются одними

¹ Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. № 4. P. 270–278.

Научно-практическая конференция
«Кардиологические „маски“ соматических заболеваний»

из первых выявляемых при обследовании признаков гипотиреоза, особенно у пожилых пациентов.

Профессор Н.А. Петунина отметила, что вопрос о терапии гипотиреоза по-прежнему остается дискуссионным. При субклиническом гипотиреозе решение о назначении заместительной терапии принимается индивидуально. Целью лечения гипотиреоза является нормализация уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Это, как правило, достигается назначением левотироксина в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела в сутки (50–75 мкг). По данным исследований, на фоне заместительной терапии отмечается коррекция метаболических сдвигов в организме (снижается уровень общего холестерина и ЛПНП), улучшаются когнитивные функции, сократительная функция миокарда, уменьшается тревожность, снижается внутриглазное давление. Следует отметить, что лечение не влияет на минеральную плотность костной ткани. Назначение заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе может быть показано пожилым пациентам. При этом подбирается минимально эффективная доза. Особую осторожность следует проявлять у больных с сопутствующими заболеваниями и у лиц старше 65 лет, у которых может быть не диагностировано заболевание сердечно-сосудистой системы.

В то же время манифестный гипотиреоз – абсолютное показание для терапии тиреоидными гормонами. Противопоказаниями для применения левотироксина при манифестном гипотиреозе являются острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острая фаза миокардита, пароксизм мерцательной аритмии, декомпенсированная надпочечниковая недостаточность.

В ряде работ показано, что левотироксин оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. На фоне заместительной

терапии улучшаются систолическая и диастолическая функции, эндотелиальная функция, снижается периферическая резистентность, повышается эластичность сосудов, нормализуется диастолическое артериальное давление².

У пожилых пациентов ИБС и гипотиреоз часто сосуществуют. Это обусловлено тем, что характерные для гипотиреоза повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП и повышение артериального давления являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. При появлении симптомов стенокардии после начала лечения левотироксином или усилении симптомов предшествующей стенокардии показаны снижение дозы или отмена препарата, оценка коронарного кровотока, а также оптимизация лечения фонового заболевания миокарда. В противном случае повышается риск прогрессирования ишемии миокарда, инфаркта миокарда, аритмии, внезапной смерти.

Следующий синдром нарушения функциональной активности щитовидной железы – тиреотоксикоз. К сердечно-сосудистым изменениям, сопровождающим тиреотоксикоз, относятся систолическая артериальная гипертензия, суправентрикулярная аритмия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, увеличение массы левого желудочка и нарушение диастолического наполнения, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Наиболее частая причина развития тиреотоксикоза – болезнь Грейвса, которая является системным аутоиммунным заболеванием. У пациентов с болезнью Грейвса тиреотоксикоз обычно сопровождается аутоиммунным поражением сердечно-сосудистой системы, легочной гипертензией, миксоматозной дегенерацией створок клапанов сердца и обратимой или необратимой аутоиммунной кардиомиопатией.

Диагностика заболевания у лиц пожилого возраста затруднена в связи со стертой клинической картиной. Единственным проявлением тиреотоксикоза может быть фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная). Поэтому наличие у пациента фибрилляции предсердий является основанием для обследования больного на наличие тиреотоксикоза. Для тиреотоксической тахикардии характерно укорочение диастолы. Из-за этого развивается кислородная недостаточность миокарда, повышается общий расход энергии в единицу времени. Увеличивается риск возникновения эктопических импульсов, что ведет к нарушению сердечного ритма и с течением времени развитию сердечно-сосудистой недостаточности. Сердечная недостаточность при тиреотоксикозе развивается прежде всего по правожелудочковому типу. При некомпенсированном тиреотоксикозе могут поражаться органы-мишени, такие как головной мозг, костная ткань и сердце. У пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом снижается плотность костей. Наличие даже субклинического тиреотоксикоза увеличивает в три – пять раз риск возникновения фибрилляции предсердий.

На фоне некомпенсированного тиреотоксикоза наблюдается ускоренный кровоток и повышенный сердечный индекс вне зависимости от получаемой терапии. Увеличение размеров сердца отмечается только при появлении фибрилляции предсердий. Оно обусловлено дилатацией желудочков. Фибрилляция предсердий развивается чаще у больных пожилого возраста. Существует три способа лечения тиреотоксикоза: консервативный, радиоактивным йодом и хирургический. Для достижения эутиреоидного состояния при консервативной терапии используют тиреостатики, в частности тиамазол (препарат Тирозол). Лечение

² Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167. № 5. P. 609–618.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

кардиальных проявлений тиреотоксикоза проводится по показаниям. При частотно-зависимой сердечной недостаточности и для регуляции частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий пациентам показан прием бета-адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов (дигоксин в дозах, превышающих обычные поддерживающие и насыщающие дозы), антикоагулянтов, особенно пациентам пожилого возраста. У пациентов молодого возраста терапия тиреотоксикоза способствует нормализации сердечного ритма.

При использовании препаратов, содержащих фармакологические дозы йода, необходимо контролировать функциональное состояние

щитовидной железы, поскольку наличие латентных нарушений функции щитовидной железы может спровоцировать манифестацию гипотиреоза или развитие йодиндуцированного тиреотоксикоза.

В амиодароне, рентгеноконтрастных средствах, некоторых антисептиках содержатся высокие дозы йода, влияющие на функциональную активность щитовидной железы. Однако результаты исследований показали, что пациенты без фоновых заболеваний щитовидной железы сохраняют эутиреоидное состояние даже при воздействии высоких доз экзогенного йода.

Докладчик обратила внимание аудитории на то, что вследствие длительного применения фармакологических доз йода могут

развиться йодиндуцированный тиреоидит, йодиндуцированный тиреотоксикоз, йодиндуцированный зоб, йодиндуцированный гипотиреоз. Пациенты с существующими или ранее перенесенными заболеваниями щитовидной железы и ее нормальной функцией особенно предрасположены к развитию йодиндуцированного гипотиреоза.

В заключение профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что задачами клиницистов на современном этапе являются своевременная диагностика, выбор адекватной терапевтической стратегии, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с нарушениями функции щитовидной железы.

Лечить или не лечить субклинические нарушения функции щитовидной железы с позиций сердечно-сосудистого риска

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Любовь Валентиновна ТРУХИНА в своем докладе рассмотрела разные подходы к терапии субклинических нарушений функции щитовидной железы. Л.В. Трухина отметила, что ТТГ рассматривается как наиболее значимый и чувствительный маркер изменений функциональной активности щитовидной железы. Так, при субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ в сыворотке крови повышается при нормальных значениях свободного тироксина. Однако не всегда повышение уровня ТТГ является маркером патологического состояния. Так, проведено исследование этнической подгруппы евреев-ашкенази. В исследовании участвовали долгожители (средняя продолжительность жизни 97 лет) и их потомки (средний возраст 69 лет). Контрольная

группа состояла из лиц со средней продолжительностью жизни. Результаты показали, что еврей-ашкенази и их потомки имеют более высокий уровень ТТГ.

К развитию субклинического гипотиреоза могут привести такие патологические состояния, как деструктивные тиреоидиты (послеродовой, подострый, безболевого), хронический аутоиммунный тиреоидит. Субклинический гипотиреоз может развиваться в результате субтотальной резекции щитовидной железы (тиреоидэктомии), облучения головы или шеи, лечения радиоактивным йодом, приема ряда лекарственных препаратов (амиодарона, интерферонов, противовирусных препаратов).

По данным многочисленных исследований, распространенность в популяции субклинического гипотиреоза составляет 2–20%, причем она особенно высока среди женщин пожилого возраста.

При этом результаты большинства метаанализов показали повы-



К.м.н.
Л.В. Трухина

шение риска смерти и сердечно-сосудистых событий у больных субклиническим гипотиреозом. Так, в метаанализе результатов 15 клинических исследований была продемонстрирована более высокая вероятность развития ишемической болезни сердца и смерти от нее на фоне субклинического гипотиреоза у пациентов моложе 65 лет по сравнению с эутиреоидной популяцией³. Результаты метаанализа данных 11 клинических исследований показали, что смерть от сердечно-сосудистых осложнений

³ Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M. et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 8. P. 2998–3007.



Научно-практическая конференция «Кардиологические „маски“ соматических заболеваний»

ассоциирована с субклиническим гипотиреозом, при этом достоверной взаимосвязь становится при уровне ТТГ > 7 мЕд/л. Отмечено, что у лиц старше 80 лет связь субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистых событий не прослеживается⁴.

Один из последних метаанализов включал шесть исследований, которые были проведены в Европе и США. Данные показали, что риск возникновения сердечной недостаточности у пациентов возрастал при высоких (> 10 мЕд/л) и низких (< 0,10 мЕд/л) значениях ТТГ⁵. С 2001 по 2008 г. в Великобритании было проведено масштабное исследование по изучению влияния терапии левотироксином на развитие новых случаев ИБС, повышение риска сосудистой и общей смертности в течение периода наблюдения. Анализировали данные 10 млн историй болезни, лабораторных анализов, назначений и справок о смерти. Было выявлено 4735 пациентов старше 40 лет

с ТТГ от 5,0 до 10,0 мЕд/л и нормальным уровнем свободного тироксина. Пациенты были рандомизированы на две группы: в первую вошли 3093 пациента в возрасте 40–70 лет, во вторую – 1642 пациента старше 70 лет. Из исследования исключались лица, которые ранее получали левотироксин, тиреостатические препараты, с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, ИБС, инсультами и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В каждой группе пациентов было две подгруппы, одна из которых принимала левотироксин (52,9 и 49,9% соответственно). Результаты исследования продемонстрировали, что терапия левотироксином сопровождалась снижением риска смерти и сердечно-сосудистых событий у пациентов моложе 70 лет (рисунок). Не выявлена связь лечения левотироксином и увеличения относительного риска фибрилляции предсердий⁶ (табл. 2).

Докладчик отметила, что вопрос лечить или не лечить пациентов с субклиническим гипотиреозом остается открытым. Рекомендации Европейской тиреологической ассоциации, опубликованные в 2013 г., содержат алгоритм лечения субклинического гипотиреоза. Эксперты советуют делить больных по возрастной категории. Если пациентам моложе 70 лет с уровнем ТТГ >10 мЕд/л назначают левотироксин, то пациентам старше 70 лет лечение левотироксином показано при наличии клинических симптомов гипотиреоза и высоком сердечно-сосудистом риске. Больным старше 70 лет с уровнем ТТГ < 10 мЕд/л рекомендовано наблюдение и повторное обследование через шесть месяцев. Если

пациент моложе 70 лет, но выявлены симптомы субклинического гипотиреоза, возможно назначение заместительной терапии на три месяца. В случае положительной динамики терапию необходимо продолжить. Если симптомы заболевания отсутствуют, пациентам показано наблюдение и повторное обследование через шесть месяцев⁷.

Одним из вариантов заместительной терапии является препарат левотироксина – L-Тироксин Берлин-Хеми. Препарат отличается высокой эффективностью и выпускается в разных дозировках (50/75/100/125/150 мкг), что позволяет пациентам выбрать необходимую. Левотироксин, произведенный компанией «Берлин-Хеми», не содержит лактозы. Доказано, что безлактозные препараты левотироксина отличаются лучшей устойчивостью к воздействию факторов внешней среды: в препаратах, в состав которых в качестве вспомогательного вещества входит лактоза, в течение шести месяцев активность действующего вещества снижается на 30%, в безлактозных препаратах – на 15%⁸.

Другой вариант терапии – прием комбинированного препарата Йодокомб[®], также произведенного компанией «Берлин-Хеми». Он показан для лечения диффузного эутиреоидного зоба и послеоперационной профилактики узлового зоба после резекции щитовидной железы. Препарат может применяться во время беременности и в период лактации. В состав препарата Йодокомб[®] входит левотироксин (50/75 мкг) и калия йодид (150 мкг). Препарат удобен для применения: суточную дозу следует принимать утром за 30 минут до еды.

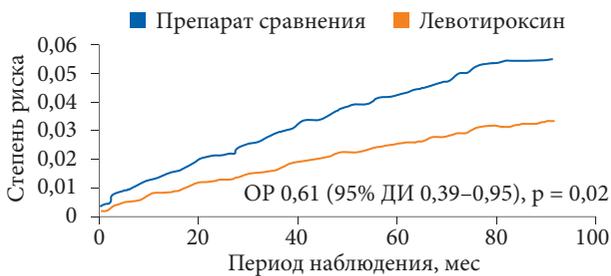


Рисунок. Степень риска смертельных и несмертельных сосудистых событий на фоне проводимой терапии у пациентов 40–70 лет

Таблица 2. Относительный риск развития фибрилляции предсердий у пациентов через месяц приема левотироксина

| Возраст, годы | Относительный риск | 5–95% ДИ |
|---------------|--------------------|-------------|
| 40–70 | 0,998 | 0,995–1,001 |
| > 70 | 1,000 | 0,999–1,001 |

⁴ Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // JAMA. 2010. Vol. 304. № 12. P. 1365–1374.

⁵ Gencer B., Collet T.H., Virgini V. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts // Circulation. 2012. Vol. 126. № 9. P. 1040–1049.

⁶ Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J. et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality // Arch. Intern. Med. 2012. Vol. 172. № 10. P. 811–817.

⁷ Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H. et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism // Eur. Thyroid J. 2013. Vol. 2. № 4. P. 215–228.

⁸ Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.

Йодокомб®

Левотироксин натрия+калия йодид **50/150 мкг**
75/150 мкг



Гармония двойного эффекта

Два компонента, две дозировки, два показания



Лечение диффузного
эутиреоидного зоба



Профилактика рецидива зоба
после резекции щитовидной железы

Подробная информация о препарате
содержится в инструкциях по применению (от 02.04.2012).
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
Рег. уд. ЛСР-005604/09, ЛСР-005605/09

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Научно-практическая конференция
«Кардиологические „маски“ соматических заболеваний»

Л.В. Трухина подробно рассмотрела причины возникновения и методы терапии субклинического тиреотоксикоза. Субклинический тиреотоксикоз – это тиреотоксикоз, при котором клинические симптомы могут отсутствовать, а в сыворотке крови определяется пониженный уровень ТТГ при нормальных показателях тиреоидных гормонов. Наиболее частыми причинами тиреотоксикоза являются болезнь Грейвса, функциональная автономия/узловой и многоузловой токсический зоб, деструктивные тиреоидиты.

Одна из наиболее частых причин экзогенного субклинического тиреотоксикоза – прием ТТГ-супрессивных доз левотироксина, например, у пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы. По мнению некоторых исследователей, снижение уровня ТТГ может быть обусловлено старением. Так, в некоторых исследованиях было отмечено возрастное снижение уровня ТТГ у здоровых добровольцев.

В 2010 г. зарубежные авторы предложили выделить две степени субклинического тиреотоксикоза. Первая степень предполагает уровень ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л, вторая – менее 0,1 мЕд/л. Российские авторы рекомендуют выделять сниженный и подавленный уровень ТТГ.

В ходе наблюдения за пациентами с подавленным и сниженным уровнем ТТГ было показано, что 76% больных со сниженным ТТГ в течение года вернулись в эутиреоидное состояние без лечения, тогда как при подавленном уровне у 87% пациентов сохранился уровень ТТГ менее 0,1 мЕд/л. Риск прогрессирования субклинического тиреотоксикоза в манифестный, по данным разных авторов, составляет 1–8%.

В нескольких наблюдательных исследованиях отмечено увеличение частоты фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотокси-

козе. Показана тенденция к повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группах пациентов с субклиническим тиреотоксикозом. Следует отметить, что не все исследователи согласны с такими выводами. Так, метаанализ данных пяти популяционных исследований не показал повышения уровня риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у больных субклиническим тиреотоксикозом⁹. Эксперты Американской тиреоидологической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов в 2011 г. разработали рекомендации, согласно которым при уровне ТТГ ниже 0,1 мЕд/л лечение субклинического тиреотоксикоза в обязательном порядке показано всем пациентам 65 лет и старше, женщинам в период менопаузы, которые не принимают эстрогены или бифосфонаты, а также пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска, забо-

леваниями сердца, остеопорозом и при наличии симптомов тиреотоксикоза. В случае если уровень ТТГ $\geq 0,1$ мЕд/л, но ниже границы референсных значений, лечение субклинического тиреотоксикоза целесообразно у пациентов 65 лет и старше, пациентов с заболеваниями сердца или симптомами тиреотоксикоза¹⁰.

Заканчивая свое выступление, Л.В. Трухина отметила важность своевременной диагностики субклинических нарушений функции щитовидной железы. Специалисты должны индивидуально подходить к решению вопроса о необходимости назначения лекарственной терапии пациентам с субклиническими нарушениями функции щитовидной железы – на основании не только своего клинического опыта, но и имеющихся на сегодняшний день консенсусов и клинических рекомендаций эндокринологических ассоциаций.

Заключение

По данным многочисленных исследований, заместительная терапия левотироксином при субклиническом гипотиреозе дает положительный результат. Эффективным препаратом для терапии пациентов с субклиническим гипотиреозом является L-Тироксин Берлин-Хеми. Препарат показан для заместительной терапии и профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы для комбинированной терапии при лечении диффузного токсического зоба тиреостатиками после достижения эутиреоидного состояния (схема «блокируй и замещай»). Синтетический левотироксин, который содержится в препарате L-Тироксин Берлин-Хеми, идентичен по биологической активности природному гормону щи-

товидной железы. Гормон влияет на развитие, рост и обмен веществ, функциональную активность сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Терапевтический эффект препарата наблюдается через три – пять дней после начала перорального приема.

Комбинированный препарат ЙодокOMB®, производимый компанией «Берлин-Хеми», содержит левотироксин натрия и йодид калия. Он предназначен для лечения диффузного эутиреоидного зоба и профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы. Препарат ЙодокOMB® может применяться в рекомендуемых дозах в период беременности и лактации. *Перед назначением упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с утвержденной инструкцией по применению.* ☺

⁹ Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9821. P. 1142–1154.

¹⁰ Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // Endocr. Pract. 2011. Vol. 17. № 3. P. 456–520.



V Юбилейная ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕВРОЛОГИИ и смежных специальностях

9 декабря 2014

Здание Правительства Москвы
Москва, ул. Новый Арбат, д.39/9

Научный руководитель и председатель конференции

В.И.Шмырёв, д.м.н., профессор, главный специалист по неврологии ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научно-консультативный комитет

И.А.Завалишин, И.А.Егорова, В.Ф.Казаков Т.И.Кравченко, А.М.Мартынов, Т.Г.Маховская, А.М.Мкртумян, Б.А.Сидоренко, А.Е.Саморуков, А.А.Скоромец, И.Д.Стулин, П.С.Турзин, А.И.Федин, С.А.Чорбинская, Б.А.Цыганков

Основные темы — сосудистая неврология, заболевания периферической нервной системы, демиелинизирующие заболевания, дегенеративные заболевания, другие заболевания нервной системы, нейрореабилитация, новые технологии в диагностике, смежные медицинские специальности, экспериментальная медицина

Приглашаются неврологи, психиатры, терапевты, кардиологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, травматологи, хирурги, эндокринологи, специалисты экспериментальной медицины, разработчики новой медицинской техники и врачи общей практики

Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

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

По окончании — выдается сертификат участника с уникальным кодом

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

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

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

Научное общество гастроэнтерологов России, Центральный федеральный округ,
Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»,
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ



XXIII Научно-практическая конференция

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии с позиций доказательной медицины

9 сентября 2014

Здание правительства Москвы
Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Научный руководитель — О.Н. Минушкин, профессор, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный специалист по гастроэнтерологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Приглашаются гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики, специалисты УЗИ и лучевой диагностики, физиотерапевты. Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

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

По окончании конференции выдается сертификат участника с уникальным кодом

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

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

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



Вилдаглиптин. Первая пятилетка под знаком качества

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД).

Опасными последствиями СД являются его системные микро- и макрососудистые осложнения, такие как поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей, ретинопатия, нефропатия и нейропатия. Эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД. Применение эффективной терапии – первоочередная задача в ведении больных СД.

Международные исследования, посвященные выбору режимов терапии и алгоритмов поддержания гликемического контроля, отмечают эффективность и безопасность ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и агонистов глюкагоноподобного пептида 1. Препараты этих групп рекомендуются практически на всех этапах терапии СД 2 типа. Первым представителем класса ингибиторов ДПП-4 стал препарат вилдаглиптин (Галвус, Галвус Мет, компания «Новартис Фарма»). Вилдаглиптин зарегистрирован и применяется у больных СД 2 типа в монотерапии, в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или инсулином, в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с ПСМ и метформином, а также в комбинации с инсулином и метформином. Терапия вилдаглиптином позволяет значительно улучшить контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа.

В рамках II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» 28 мая 2014 г. в здании Российской академии наук прошла юбилейная сессия «Вилдаглиптин. Первая пятилетка под знаком качества» при поддержке компании «Новартис Фарма». Юбилейная сессия с участием ведущих эндокринологов и диабетологов из разных регионов нашей страны была посвящена пятилетнему успешному опыту применения препаратов Галвус и Галвус Мет в России.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

Главный эндокринолог Департамента здравоохранения Москвы, главный врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения Москвы, д.м.н., профессор Михаил Борисович АНЦИФЕРОВ открыл своим выступлением юбилейную сессию, посвященную пятилетнему опыту применения вилдаглиптина в нашей стране. В начале своего доклада он остановился на истории открытия инкретинов.

В течение многих лет ученые искали оптимальные методы лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. В результате исследований был обнаружен принципиально новый механизм регуляции гомеостаза глюкозы с помощью гормонов желудочно-кишечного тракта – инкретинов, вырабатываемых в ответ на прием пищи и вызывающих глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина.

В 1902 г. английские ученые В. Байлиз и Э. Старлинг (Лондон) обнаружили, что кишечная слизь содержит гормон, стимулирующий экзокринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». В 1906 г. Б. Мор (Ливерпуль) предположил, что секретин может воздействовать не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы. Он выделил экстракт слизистой двенадцатиперстной кишки и использовал его для лечения 25-летнего пациента с СД 2 типа. Через месяц лечения у больного уменьшились симптомы глюкозурии, а через четыре месяца наблюдалась стойкая компенсация заболевания – перестал определяться сахар в моче.

Название «инкретин» появилось в 1932 г. для гормона, выделенного из слизи верхнего отдела кишечника и способного вызывать гипогликемию. В 60-х гг. прошлого века Х. Элрик (1964) и М. Перли (1967) обнаружили более выраженное увеличение секреции инсулина на фоне пероральной нагрузки

глюкозой по сравнению с внутривенной инфузией, сопровождающейся идентичным повышением гликемии. Таким образом был открыт феномен инкретинового эффекта.

В 70-х гг. выделен и исследован глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, вырабатываемый К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Главными функциями этого вновь открытого пептида являются стимуляция биосинтеза и глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина.

В 1983 г. группа ученых во главе с Г. Беллом определила структуру глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), который вырабатывается L-клетками из проглюкагона и обладает инсулиноотропной активностью.

Докладчик подчеркнул, что эра инкретинов фактически началась в 2000 г. – после конгресса Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), в рамках которого П. Ротенбергом впервые было продемонстрировано ингибирование дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) субстанцией ДПП728 у человека. Первооткрывателем новой молекулы стал американский ученый Э. Виллхауэр. Компании «Новартис Фарма» было предоставлено право дать название новому классу препаратов в терапии СД 2 типа – «глиптины». Уникальные свойства и большой терапевтический потенциал инкретиновых препаратов позволили им за короткий срок занять прочные позиции в современных алгоритмах лечения СД 2 типа.

С 2000 по 2014 г. в ходе 135 международных клинических исследований с участием больных СД 2 типа доказаны эффективность и безопасность вилдаглиптина при применении как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. В частности, показано, что при добавлении вилдаглиптина к метформину улучшается контроль СД и снижается уровень HbA1c

более чем на 1% [1], не происходит увеличения массы тела, а частота возникновения гипогликемий в 14 раз меньше по сравнению с терапией глимепирид + метформин [2].

В 2009 г. вилдаглиптин был зарегистрирован в России. Поскольку эндокринологи с энтузиазмом восприняли появление нового препарата для лечения СД 2 типа, профессор М.Б. Анциферов назвал время внедрения вилдаглиптина в терапевтическую практику в нашей стране пятилеткой свершений и революционных открытий. Это время ознаменовалось проведением симпозиумов, конгрессов, съездов, посвященных инкретиновой терапии, в России и странах СНГ. Для систематизации терапевтической стратегии и алгоритма лечения пациентов с СД 2 типа ведущие эксперты Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) в 2011 г. опубликовали проект Консенсуса по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа, в котором основными приоритетами в выборе терапии признаны эффективность и безопасность лечения, сделан акцент на персонифицированный подход к выбору целей терапии контроля углеводного обмена и определено место ингибиторов ДПП-4. В целом лечение должно быть направлено на раннее начало и своевременную интенсификацию. На основании Консенсуса совета экспертов РАЭ были созданы российские рекомендации, в которых ингибиторы ДПП-4 выведены на первую линию терапии СД 2 типа. Приоритет следует отдавать препаратам с минимальным риском возникновения гипогликемии (метформину, ингибиторам ДПП-4, агонистам ГПП-1), а в случае комбинированного лечения выбирать сочетание препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни (инсулинорезистентность, секрецию инсулина и глюкагона).

эндокринология



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

М.Б. Анциферов рассказал, что вилдаглиптин используется в Москве с сентября 2010 г. Была проведена наблюдательная программа по оценке эффективности использования препарата Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин) в клинической практике. В ней приняло участие 200 врачей-эндокринологов из 15 поликлиник и 3200 пациентов с СД 2 типа, которые получали препарат Галвус Мет в дозе 50/1000 мг два раза в сутки. Наблюдение за пациентами продолжалось 12 месяцев с промежуточным контролем через три и шесть месяцев. Показание к терапии – необходимость улучшения контроля заболевания, не достигнутого на предшествующем этапе лечения.

На фоне приема препарата Галвус Мет было отмечено улучшение контроля гликемии: снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,5% (6,9 против 8,4%). В результате терапии у 59% пациентов целевой уровень HbA1c составил менее 7%. Следовательно, большинство пациентов смогли достичь терапевтических целей лечения.

На фоне приема препарата Галвус Мет в пять с половиной раз уменьшилось число гипогликемических эпизодов. Не было отмечено повышения массы тела. Удовлетворение проводимым лечением высказало 95% пациентов [3].

В 2009 г. в Москве проведен фармакоэкономический анализ применения препарата Галвус Мет. Сравнили две схемы лечения СД 2 типа: вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет) в дозе 50/1000 мг два раза в сутки (по данным приведенной выше наблюдательной программы) и глимепирид + метформин в дозе 4/2000 мг в сутки. В исследовании использовали следующие методы:

- анализ «затраты – эффективность» – стоимость терапии за единицу сахароснижающей эффективности в рублях;
- анализ «затраты – полезность» – затраты на год сохраненной ка-

чественной жизни (quality adjusted life years – QALY).

Анализ показателя «затраты – эффективность» продемонстрировал, что при равной сахароснижающей эффективности обеих схем, но большей стоимости препарата Галвус Мет дополнительные затраты по сравнению с комбинацией глимепирид + метформин составили 11 000 рублей на одного больного в год. Анализ показателя «затраты – полезность» свидетельствовал, что отсутствие тяжелых гипогликемических состояний, благоприятный профиль безопасности и снижение массы тела улучшают качество жизни больных, получающих Галвус Мет. Это привело к более высокому значению QALY. Показатель готовности платить был в два раза выше верхней границы для Российской Федерации. Это подтверждает, что использование препарата Галвус Мет является экономически выгодным подходом в фармакотерапии больных СД 2 типа [4].

Профессор М.Б. Анциферов отметил, что по данным показателей динамики мирового рынка пероральных сахароснижающих препаратов за 2012–2013 гг. наблюдается устойчивый рост доли ингибиторов ДПП-4. Подобная тенденция отмечается и в Москве, причем среди используемых ингибиторов ДПП-4 лидирующие позиции занимает комбинация вилдаглиптина и метформина (79%). Профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ рассказал о нескольких отечественных клинических исследованиях эффективности вилдаглиптина в лечении СД 2 типа. Известно, что ингибирование фермента ДПП-4 повышает уровень активных инкретинов в крови. В результате дисбаланс соотношения инсулин/глюкагон нормализуется – глюкозозависимая инсулиновая секреция бета-клетками повышается, а секреция глюкагона альфа-клетками подавляется, что позволяет эффективно контролировать гликемию. Улучшение функции островковых клеток спо-

собствует улучшению гликемического контроля. Следовательно, ингибиторы ДПП-4 являются новым классом сахароснижающих препаратов, основное действие которых направлено на повышение активности собственных инкретинов организма.

Докладчик подчеркнул, что, по данным современных исследований, механизмы, которые лежат в основе развития патологического процесса при СД 2 типа, стали более понятными. При этом расширились возможности влияния на восстановление функций островковых клеток глюкозозависимым образом. Исследования, которые проводятся в настоящее время, являются перспективными, поскольку основаны на патогенетически обоснованной терапии с применением ингибиторов ДПП-4. На кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования было проведено исследование, посвященное применению ингибиторов ДПП-4 в качестве монотерапии, а также в сочетании с другими препаратами у больных СД 2 типа с коморбидными состояниями (ожирением, ишемической болезнью сердца).

В работе приняло участие 60 пациентов с СД 2 типа с ишемической болезнью сердца: 44 (73,4%) женщины и 16 (26,6%) мужчин. Все больные имели избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м²).

В зависимости от назначенной сахароснижающей терапии участники исследования были разделены на три группы по 20 человек: первая группа – пациенты с впервые выявленным СД 2 типа в возрасте от 60 до 69 лет, которым назначили вилдаглиптин (Галвус) в дозе 100 мг в сутки; вторая – пациенты с СД 2 типа с длительностью заболевания два года в возрасте от 59 до 73 лет, которым к терапии метформином был добавлен вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (Галвус Мет); третья груп-

эндокринология



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

па – пациенты с впервые выявленным заболеванием в возрасте от 61 до 73 лет, которым назначили метформин в дозе от 1000 до 2550 мг в сутки. Длительность наблюдения составила 24 недели. Больным проводили инструментальные исследования на наличие стенокардии напряжения и/или покоя, электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ, холтеровское мониторирование. Исходно и через 24 недели терапии пациентам проводили общеклиническое исследование, определяли показатели углеводного (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, HbA1c) и липидного обмена.

На фоне терапии во всех группах отмечено сопоставимое достоверное улучшение гликемического контроля. В первой группе (вилдаглиптин) в конце наблюдения уровень HbA1c снизился на 0,9% и составил 6,3% ($p < 0,02$), во второй группе (вилдаглиптин + метформин) данный показатель снизился на 0,8%, достигнув 6,7% ($p < 0,018$). В третьей группе (метформин) уровень HbA1c снизился на 0,7% и составил по окончании исследования 6,3% ($p < 0,016$).

Было показано, что назначение вилдаглиптина больным СД 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам. Применение вилдаглиптина, по данным холтеровского мониторирования, безопасно с точки зрения функции сердца: статистически достоверно снижается время суммарной ишемии миокарда за счет уменьшения общего количества эпизодов ишемии и их средней продолжительности.

Терапия вилдаглиптином, метформинном и их комбинацией сопровождается достоверным и сопоставимым улучшением тощакowej и постпрандиальной гликемии, показателей HbA1c. Назначение вилдаглиптина больным СД 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца приво-

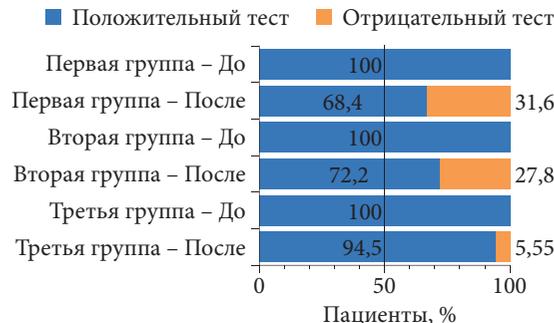


Рис. 1. Динамика результатов стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией у больных СД 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином

дит к достоверному улучшению показателей качества жизни [5] (рис. 1, 2).

Профессором А.С. Аметовым были представлены результаты исследования влияния комбинированной терапии вилдаглиптином и метформинном в многофакторном управлении СД 2 типа. Целью исследования была оценка преимуществ раннего внедрения в схему лечения препаратов, обладающих инкретиновым эффектом. Основную группу составили 40 пациентов, к терапии (метформин) которых с целью компенсации углеводного обмена был добавлен вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки. Средний возраст пациентов составил 58 лет, масса тела – $94,5 \pm 15,3$ кг, ИМТ – $32,4 \pm 4,2$ кг/м². У всех пациентов было абдоминальное ожирение. Для визуализации висцеральной жировой ткани использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ).

На фоне проводимой комбинированной терапии препаратом Галвус Мет у больных СД 2 типа с абдоминальным ожирением отмечалось достоверное улучшение показателей компенсации углеводного обмена. Данные МРТ показали уменьшение площади висцерального жира (рис. 3).

Было показано, что комбинированная терапия метформинном и вилдаглиптином (Галвус Мет) наиболее оптимальна, поскольку синергично усиливает терапевтические эффекты, воздействует на основные патогенетические механизмы развития заболевания и потенциально способствует замедлению прогрессирования СД 2 типа. Полученные результаты могут стать определяющими при выборе терапии у данной группы пациентов [6].

Следующее исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности интенсификации сахароснижающей терапии

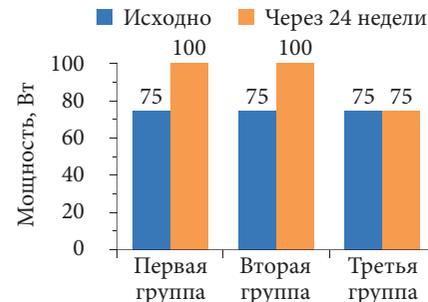


Рис. 2. Медиана мощности физической нагрузки на фоне терапии вилдаглиптином

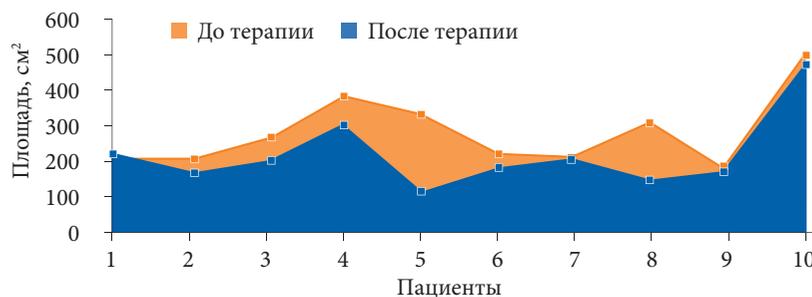


Рис. 3. Площадь висцерального жира на уровне L4 до и после комбинированной терапии СД 2 типа метформинном и вилдаглиптином



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

в лечении пациентов с СД 2 типа. Больные были рандомизированы на три группы. В первую группу входило 26 пациентов, получавших терапию метформином (≥ 1500 мг в сутки), во вторую – 27 пациентов, принимавших препарат сульфонилмочевины – Гликлазид МВ (90–120 мг в сутки). В третьей группе 25 больных получали терапию метформин + гликлазид в максимальных дозах. Всем пациентам добавляли к терапии вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки. Уровень HbA_{1c} у участников $\geq 7,5\%$. Больным проводили стандартные физикальные и лабораторные исследования, а также непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) в течение 72 часов. Повторные исследования – через 12 и 24 недели. Интенсификация пероральной сахароснижающей терапии благодаря добавлению ингибитора ДПП-4 – вилдаглиптина в течение 24 недель у пациентов всех групп с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне приема метформина и/или Гликлазида МВ сопровождалась достоверным улучшением показателей HbA_{1c}, гликемии натощак, постпрандиальной гликемии.

Было показано, что интенсификация сахароснижающей терапии вилдаглиптином у пациентов с СД 2 типа обеспечивает эффективный контроль гликемии без риска развития гипогликемии. Особенно интересно, что, согласно данным НМГ, назначение вилдаглиптина привело к значимому снижению вариабельности гликемии во всех трех группах. В результате терапии вилдаглиптином у больных СД 2 типа период нормогликемии (уровень глюкозы в крови – 3,9–7,8 ммоль/л) за 12 недель увеличился на 26% в первой группе ($p < 0,001$), на 23% во второй ($p < 0,005$) и на 33% в третьей ($p < 0,001$). Это особенно важно, поскольку снижение вариабельности гликемии в течение суток потенциально может уменьшать риск развития осложнений СД 2 типа.

В заключение А.С. Аметов отметил, что введение ингибиторов ДПП-4 в российские алгоритмы терапии расширило возможности управления диабетом и позволило отечественной клинической диабетологии идти в ногу со временем.

Сессию продолжил профессор М.Б. Анциферов. Он сообщил, что вилдаглиптин включен в список регионального льготного обеспечения в 40 регионах России. Ведущие специалисты из регионов положительно оценили применение вилдаглиптина в лечении больных СД 2 типа. Так, главный эндокринолог Ярославской области профессор Мария Ефимовна ЯНОВСКАЯ считает, что препараты Галвус и Галвус Мет являются экономически и клинически оправданными лекарственными препаратами для лечения больных СД 2 типа. Использование инновационных препаратов с доказанным профилем безопасности в целом не приводит к удорожанию лечения. По мнению профессора Сергея Петровича ГЛЕБОВА, главного диабетолога Нижегородской области, применение Галвуса открыло новые возможности для врачей Нижегородской области в плане улучшения качества жизни больных СД. Главный эндокринолог Санкт-Петербурга профессор Юрий Шавкатович ХАЛИМОВ дал образное определение терапии ингибиторами ДПП-4: «Ингибиторы ДПП-4 надежны в сольном исполнении, безупречны в дуэте и никогда не будут лишними в составе трио, что подразумевает моно-, двойную и тройную терапию. Очевидно, что эти препараты – универсальный инструмент в оркестре современной сахароснижающей терапии, способный на многое под взмахом дирижерской палочки даже начинающего специалиста».

По мнению главного эндокринолога Красноярского края профессора Сергея Анатольевича ДОГАДИНА, пациенты должны

иметь доступ к качественной инновационной терапии и получать вилдаглиптин бесплатно. Поэтому необходимо включить вилдаглиптин в федеральный льготный перечень лекарственных препаратов. Это предложение поддержали все присутствующие.

Перед слушателями выступила член-корреспондент Российской академии медицинских наук, д.м.н., профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА (директор Института диабета ФГУБ «Эндокринологический научный центр»). Она также сказала о необходимости включения вилдаглиптина в федеральный льготный перечень и сообщила, что в ближайшее время начнется формирование нового перечня лекарственных средств. Это позволит расширить участие инновационных препаратов на основе ингибиторов ДПП-4, агонистов ГПП-1 в терапии больных СД 2 типа в нашей стране. Профессор М.В. Шестакова подчеркнула важность взаимодействия специалистов на федеральном и региональном уровнях, широкого использования специально созданных ведущих учеными рекомендательных документов по лечению данного заболевания. Докладчик поделилась опытом применения вилдаглиптина в лечении больных СД 2 типа.

В Эндокринологическом научном центре было проведено исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у больных СД 2 типа. Его цель – изучение влияния на контроль гликемии, массу и количественный состав тела интенсификации терапии ингибиторами ДПП-4 – вилдаглиптином или препаратами сульфонилмочевины у больных, не достигших компенсации СД на фоне монотерапии метформином. В исследовании участвовало 40 больных СД 2 типа (длительность заболевания два года, средний возраст 55 (53,0–60,7 года) лет) с неудовлетворительным контролем

эндокринология



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

гликемии на фоне монотерапии метформином. Пациентов распределили на две равные группы. Лечение продолжалось шесть месяцев. В первой группе к терапии метформином был добавлен вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки, во второй – препарат сульфонилмочевины с подбором дозы (Гликлазид МВ). Количественный состав тела определяли исходно и через шесть месяцев посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Эффективность контроля гликемии и изменения уровня адипонектина оценивали исходно, через три и шесть месяцев. После шести месяцев лечения в обеих группах достигнуто сопоставимое снижение уровня HbA1c, однако во второй группе число эпизодов гипогликемии было значимо больше. В отличие от интенсификации терапии Гликлазидом МВ при использовании в составе комбинированного лечения вилдаглиптина на фоне сохранения тощей массы выявлено уменьшение общей массы тела, ИМТ, жировой массы, процента жира в тканях без учета костной массы, окружности талии, что сопровождалось увеличением уровня адипонектина.

Результаты исследования позволили сделать вывод, что комбинированная терапия метформин + вилдаглиптин по своей сахароснижающей эффективности сопоставима с эффективностью терапии метформин + Гликлазид МВ, однако более безопасна в отношении риска развития гипогликемии (эпизодов гипогликемии в 14 раз меньше). Добавление к монотерапии метформином вилдаглиптина связано с дополнительными положительными эффектами: снижением массы тела за счет жирового компонента при сохранении тощей массы и улучшением показателей антиатерогенного гормона жировой ткани – адипонектина [7].

Представляют интерес данные одного из самых масштабных

наблюдательных исследований по терапии СД 2 типа в реальной клинической практике – EDGE (Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and vildagliptin/metformin – эффективный контроль на фоне терапии вилдаглиптином и вилдаглиптином/метформином). В нем приняло участие 46 000 пациентов с СД 2 типа из 27 стран, в том числе 1650 пациентов из России. В когорту вилдаглиптина было определено 29 759 пациентов, в группу сравнения – 16 078. Средний уровень HbA1c у всех пациентов, включенных в исследование, на старте терапии составил 8,2%. Целью исследования была оценка результатов применения вилдаглиптина и фиксированной комбинации вилдаглиптина с метформином по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Первичная задача исследования – определить долю пациентов со сниженным уровнем HbA1c больше чем на 0,3% без развития периферических отеков, гипогликемии, отказа от терапии из-за нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также увеличения массы тела (> 5%). Такая комбинированная конечная точка была выбрана исходя из баланса (комбинации эффективности и безопасности), на который ориентируются при принятии решений о назначении того или иного сахароснижающего препарата. Именно соотношение эффективности и отсутствия риска побочных явлений (таких как гипогликемия и увеличение массы тела) рекомендует учитывать при выборе сахароснижающего препарата последний Консенсус ADA/EASD (European Association for the Study of Diabetes – Европейская ассоциация по изучению диабета).

По результатам исследования количество пациентов, положительно ответивших на терапию, было выше в группе вилдаглиптина. Вместе с тем отмечено более значимое снижение уровня HbA1c

в группе вилдаглиптина, чем в группе сравнения. Количество учтенных гипогликемических эпизодов в группе сравнения было значительно выше.

Таким образом, исследование комбинаций вилдаглиптина с метформином и другими пероральными сахароснижающими препаратами в реальной клинической практике на большой когорте больных СД 2 типа показало высокий уровень эффективности и безопасности [8, 9] (рис. 4).

Результаты многочисленных международных исследований показали, что применение ингибиторов ДПП-4 в терапии пациентов с СД 2 типа позволяет достигать целей лечения, поскольку они обладают рядом уникальных свойств: эффективны и безопасны в любом возрасте, не приводят к увеличению массы тела, рекомендованы на любой стадии хронической болезни почек, эффективны при большой длительности заболевания, потенциально сохраняют функции бета-клеток, подавляют секрецию глюкагона.

Подводя итоги, М.В. Шестакова отметила, что применение ингибиторов ДПП-4 рекомендовано алгоритмами всех ведущих международных диабетических ассоциаций. Так, в алгоритме лечения СД 2 типа, изложенном в Консенсусе ADA/EASD (2009), ингибиторы ДПП-4 были рекомендованы как препараты второго ряда при неэффективности стартовой фармакотерапии метформином у больных СД 2 типа. В Консенсусе Ассоциации американских клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE), принятом в том же году, ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином, тиазолидиндионами и ингибиторами альфа-глюкозидаз были отнесены к препаратам первого ряда и даже рекомендованы для монотерапии при инициации лечения пациентов с умеренными нарушениями углеводного обмена (уровень HbA1c – 6,5–7,5%). В нашей стране

эндокринология

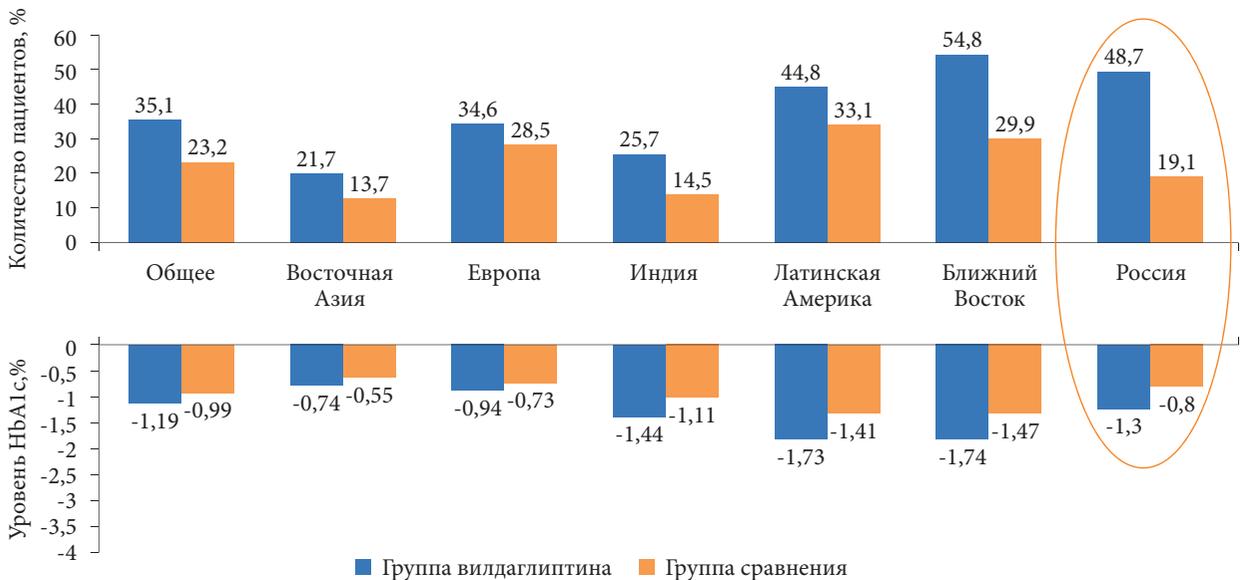


Рис. 4. Достижение уровня HbA1c < 7,0% без эпизодов гипогликемии и увеличения массы тела

ингибиторы ДПП-4 также включены в первую линию сахароснижающей терапии, что нашло отражение в практическом руководстве «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Таким образом, ингибиторы ДПП-4 постепенно

выходят на первую линию терапии СД 2 типа. Закрывая юбилейную сессию, профессор М.Б. Анциферов подчеркнул значимость активной позиции эндокринологов по внедрению современных подходов к улучшению контроля СД у пациентов.

Он отметил, что применение эффективного ингибитора ДПП-4 – вилдаглиптина и его фиксированной комбинации с метформином (Галвус Мет) в клинической практике способствует достижению цели и открывает новые перспективы в лечении больных. ☼

Литература

1. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C. et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 4. P. 890–895.
2. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 157–166.
3. Анциферов М.Б. ДПП-4 – новые возможности терапии сахарного диабета 2-го типа. Опыт применения Галвус Мет в реальной клинической практике в г. Москве // Фарматека. 2012. № 3. С. 21–27.
4. Аринина Е.Е., Рашид М.А., Анциферов М.Б. Фармакоэкономический анализ преимуществ комбинированной инкретиновой терапии у больных сахарным диабетом 2 типа на примере вилдаглиптина // Фарматека. 2013. № 5. С. 52–57.
5. Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа // Фарматека. 2012. № 10. С. 79–86.
6. Абаева М.Ш., Нажмутдинова П.К., Аметов А.С. Влияние комбинации метформина и вилдаглиптина на показатели углеводного и жирового обменов у больных сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2014. № 5. С. 19–25.
7. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Шмушкович И.А. и др. Комбинация ингибитора дипептидилпептидазы 4 и метформина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа: эффективный контроль гликемии, массы и количественного состава тела // Терапевтический архив. 2013. № 8. С. 62–68.
8. Галстян Г.Р. Российские результаты международного исследования EDGE: эффективность и безопасность вилдаглиптина в сравнении с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2013. № 2. С. 82–87.
9. Mathieu C., Barnett A.H., Brath H. et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE) // Int. J. Clin. Pract. 2013. Vol. 67. № 10. P. 947–956.

эндокринология



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 6 по 8 октября 2014 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 6 по 8 октября 2014 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к юбилею. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями и мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей **с 3 по 5 октября 2014 года** будет проведена 82-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.



Как и зачем оптимизировать массу тела при сахарном диабете 2 типа

Распространенность ожирения и избыточной массы тела в мире растут с каждым годом. Ожирение является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). Эти взаимосвязанные заболевания несут в себе серьезную угрозу здоровью населения и являются одной из глобальных проблем современной медицины. В рамках II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» при поддержке компании «Новартис Фарма» прошел симпозиум «Как и зачем оптимизировать массу тела при сахарном диабете 2 типа» под председательством академика Российской академии наук и Российской академии медицинских наук И.И. Дедова. На симпозиуме прозвучали доклады ведущих российских и иностранных специалистов в области эндокринологии, посвященные проблеме снижения избыточной массы тела у больных СД 2 типа, влияния ожирения на состояние здоровья пациента, а также результатам исследований по профилактике и лечению этих заболеваний.



Профессор
М.В. Шестакова

Член-корреспондент Российской академии медицинских наук, д.м.н., профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА (директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр») выступила с докладом, посвященным проблеме взаимосвязи ожирения и сахарного диабета (СД).

Как разорвать порочный круг: повышение массы тела и прогрессирование сахарного диабета 2 типа

Высокая распространенность ожирения способствует развитию ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний почек, артериальной гипертензии, жировой дистрофии печени, онкологических заболеваний, остеоартроза, подагры и, конечно, СД 2 типа.

Увеличение жировой массы – основной фактор риска развития СД 2 типа, один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время увеличение жировой массы может быть осложнением традиционной сахароснижающей терапии. По данным эпидемиологических исследований, увеличение индекса массы тела (ИМТ) на $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ (соответствует увеличению массы тела на 2,7–3,6 кг) повышает риск развития СД на 12%,

ИБС – на 13%. При увеличении окружности талии на 1 см возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 2%.

Представления об ожирении очень быстро меняются, а критерии его диагностики ужесточаются. Так, с 1998 г. и по настоящее время избыточной массой тела считается увеличение ИМТ ≥ 25 , а ожирением – увеличение ИМТ ≥ 30 .

По данным крупных исследований, при уменьшении массы тела риск развития СД 2 типа снижается. Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program – Программа профилактики сахарного диабета), проведенного в США, убедительно показали, что снижение массы тела улучшает течение или способствует



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

предотвращению заболеваний, ассоциированных с ожирением. Отмечено, что риск развития СД 2 типа снижается на 58% при уменьшении массы тела на каждые 5 кг. В исследовании также сравнивали эффективность интенсивного изменения образа жизни с эффективностью применения метформина (в дозе 850 мг два раза в день). В группе метформина пациенты применяли стандартные рекомендации по питанию и физическим нагрузкам. Риск развития СД в этой группе снизился в среднем на 31%¹.

В исследовании Look AHEAD (Action for HEalth in Diabetes) участвовало 5145 больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением. Возраст пациентов составлял 45–76 лет. Участники были рандомизированы на две группы наблюдения – интенсивного консультирования специалистами (диетологами, психологами, тренерами) по изменению образа жизни и стандартного наблюдения. Стандартное наблюдение заключалось в проведении групповых информационно-образовательных занятий для больных СД 2 типа. В течение года участники группы интенсивного консультирования вели активный образ жизни, занимались с инструкторами-тренерами, соблюдали диету. У них было отмечено уменьшение массы тела в среднем на 8,6% от исходных показателей. У пациентов группы стандартного наблюдения уменьшение массы тела от исходного уровня составило 0,7%. Результаты показали, что снижение массы тела в случае интенсивного изменения образа жизни способствует значительному улучшению состояния больных СД 2 типа, а также повышению их физической активности.

Таким образом, снижение массы тела – наиболее эффективная профилактика развития СД у групп риска, а для больных СД – эффективный способ лечения.

Докладчик отметила, что увеличение ИМТ как у мужчин, так и у женщин приводит к повышению диастолического и систолического артериального давления и риска сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, ИБС, инсульта). Так, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation – исследование профилактики заболеваний сердца) участвовали больные СД 2 типа, страдавшие сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было показано, что чем больше окружность талии, тем выше риск смерти от сердечно-сосудистых событий и частота инфарктов миокарда. Был сделан вывод: высокий ИМТ и наличие абдоминального ожирения способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний².

Исследование K.F. Eriksson и F. Lindgärde также показало, что уровень общей смертности в группе больных, которые существенно снижали массу тела, был в два раза ниже, чем в группе пациентов, у которых ИМТ не изменился³.

При этом профессор М.В. Шестакова напомнила о существовании парадокса ожирения. Этот парадокс описан, например, в работе D.K. Childers: пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфарктом миокарда, сердечно-сосудистой недостаточностью) имеют лучшую выживаемость при более высоком ИМТ (25–30 кг/м²), чем пациенты с нормальной или сниженной массой тела⁴. Данный феномен требует дальнейшего изучения.

Ожирение у больных СД 2 типа может быть следствием сахароснижающей терапии. На сегодняшний день существует большой выбор препаратов для терапии СД 2 типа, которые в разной степени влияют на массу тела пациентов. К лекарственным средствам, способствующим увеличению массы тела, относятся препараты сульфонилмочевины, мелитиниды, глитазоны, инсулин. Нейтральное воздействие на массу тела оказывают метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), ингибиторы альфа-глюкозидазы.

По данным международных исследований, прием агонистов глюкагоноподобного пептида 1 и комбинированных препаратов метформина и ингибиторов ДПП-4 способствует снижению массы тела у пациентов.

Докладчик поделилась собственным клиническим опытом. На базе Эндокринологического научного центра проведено исследование, целью которого явилось изучение влияния на контроль гликемии, массу и количественный состав тела терапией препаратом группы ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптином и производными сульфонилмочевины у больных СД 2 типа, не достигших компенсации на фоне монотерапии метформином. Больных распределили на две группы: в первой группе (n = 20) к метформину был добавлен вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки, во второй (n = 20) – препарат сульфонилмочевины с подбором дозы. Пациенты были сопоставимы по возрасту, длительности диабета (два года), ИМТ, уровню гликированного гемоглобина в дебюте наблюдения. Количественный состав тела определяли исходно и через шесть

Эндокринология

¹ Hamman R.F., Wing R.R., Edelstein S.L. et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 9. P. 2102–2107.

² Dagenais G.R., Yi Q., Mann J.F. et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease // *Am. Heart. J.* 2005. Vol. 149. № 1. P. 54–60.

³ Eriksson K.F., Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise // *Diabetologia*. 1998. Vol. 41. № 9. P. 1010–1016.

⁴ Childers D.K., Allison D.B. The 'obesity' paradox: a parsimonious explanation for relations among obesity, mortality rate and aging? // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2010. Vol. 34. № 8. P. 1231–1238.

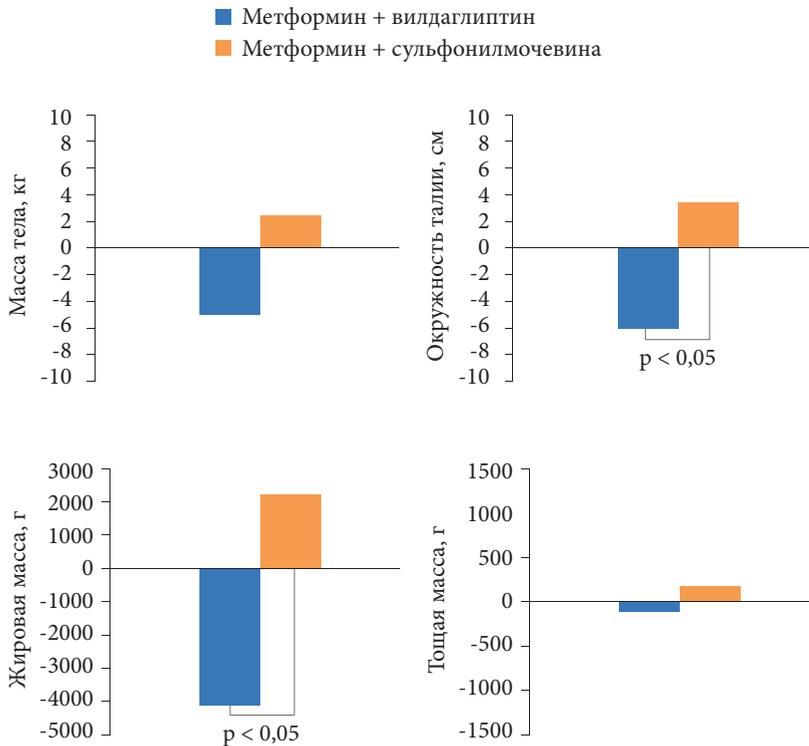


Рис. 1. Влияние комбинированной терапии в течение шести месяцев на динамику антропометрических показателей у больных СД 2 типа

месяцев с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В первой группе на фоне сохранения тощей массы выявлено статистически значимое снижение показателей общей массы тела, ИМТ, жировой массы, окружности талии. Во второй группе общая масса тела, жировая масса, ИМТ, окружность талии статистически значимо увеличились. Было отмечено, что добавление к метформину вилдаглиптина способствует снижению массы тела вследствие уменьшения жирового компонента при сохранении тощей массы тела⁵ (рис. 1). Жировая ткань – разновидность соединительной ткани, состоящая из жировых клеток – адипоцитов. В организме человека жировая ткань выполняет много

различных функций: обеспечение энергией, теплоизоляция, защита органов от механических повреждений, эндокринная. Существует два вида жировой ткани: бурая и белая. Клетки белой жировой ткани – крупные клетки круглой формы. В цитоплазме имеется одна большая капля жира, а ядро и органоиды оттеснены к периферии. Бурые жировые клетки представляют собой клетки круглой формы с расположенным в центре ядром и множеством митохондрий, в цитоплазме имеется много маленьких капель жира. Основная функция бурой ткани – сжигание жира, в то время как основной функцией белой жировой ткани является его накопление. В ходе последних исследований

был открыт промежуточный вид жировой ткани – бежевая. Кроме того, исследователи обнаружили гормон, который вырабатывается в мышечной ткани во время физических нагрузок, – иризин. Он отвечает за превращение белых жировых клеток в бежевые. Последние, так же как и бурые жировые клетки, образуют тепло при расходе энергии. При попадании иризина в белую жировую ткань вместо белых клеток начинают вырабатываться бежевые, которые запускают процесс преобразования энергии, аналогичный процессу в бурой клетке. Бежевая жировая ткань способствует снижению массы тела и нормализации уровня глюкозы в крови. Это открытие должно привести к разработке новых методов терапии ожирения и СД 2 типа. В будущем планируются перспективные исследования по этой теме⁶.

Профессор М.В. Шестакова отметила, что на сегодняшний день ситуацию на рынке препаратов для снижения массы тела нельзя назвать оптимистичной. Многие препараты, появившиеся в продаже, имеют высокий риск развития побочных эффектов и поэтому запрещены для использования. Таким образом, изменение образа жизни, включающее активные физические нагрузки и сбалансированное питание, является сегодня одним из основных методов профилактики СД у пациентов с риском развития данного заболевания и помощи пациентам с СД 2 типа. Изменение образа жизни позволит снизить риск прогрессирования заболевания и развития осложнений. При лечении пациентов с СД 2 типа необходим индивидуальный подход к выбору препаратов сахароснижающей терапии с учетом их воздействия на массу тела.

⁵ Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Чернова Т.О. и др. Комбинация ингибитора дипептидилпептидазы-4 и метформина в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа: эффективный контроль гликемии, массы и количественного состава тела // Терапевтический архив. 2013. № 8. С. 62–68.

⁶ Harms M., Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential // Nat. Med. 2013. Vol. 19. № 10. P. 1252–1263.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

Американский опыт разработки и внедрения программы интенсивного снижения массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В начале своего выступления профессор Осама ХАМДИ (Бостон, США) рассказал об основных направлениях работы центра. Джослинский центр диабета назван в честь профессора Э. Джослина, который основал его более 100 лет назад. В центре впервые был применен комплексный подход к терапии СД: строгий контроль гликемии, самоконтроль и физическая нагрузка для предотвращения прогрессирования осложнений. Джослинский центр диабета считается лидером в исследовании СД, на его базе осуществляются активные обучающие программы для пациентов и работников здравоохранения. Основными целями центра являются профилактика и лечение СД. В 2003 г. в центре проведено исследование эффективности краткосрочного снижения массы тела в отношении влияния на инсулинорезистентность. Результаты показали, что при снижении массы тела на 7,1% чувствительность к инсулину увеличивается на 56,8% от исходного, что эквивалентно действию двух препаратов в максимальной дозе. В то же время отмечено, что снижение массы тела всего на 7% ведет к значительному улучшению функции эндотелия, а значит, уменьшению риска развития атеросклероза, сердечной недостаточности, инфарктов и инсультов.

Одной из основных причин инсулинорезистентности является гиподинамия, а также связанные с ней патологические изменения, главным образом ожирение. Избыточное количество висцерального жира способствует возникновению воспалительного процесса в организме. Немаловажными факторами в развитии инсулинорезистентности являются высокие уровни глюкозы и свободных жирных кислот у больных СД 2 типа. При до-

стижении контроля над этими факторами возможно увеличение чувствительности к инсулину.

Программа оптимального интенсивного управления массой тела включает мероприятия, разработываемые индивидуально для каждого пациента с СД: диету, физические нагрузки, поведенческие вмешательства и прием лекарственных препаратов, не повышающих массу тела.

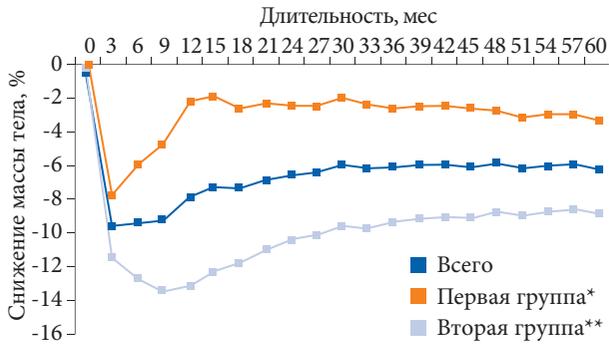
Влияние диеты на течение СД было известно еще до эры сахароснижающих препаратов. Перед тем как был открыт инсулин, американские диетологи Э. Джослин и Ф. Аллен использовали единственный доступный на тот момент метод лечения пациентов с СД 1 и 2 типов – диету. Следует отметить, что в то время СД 1 типа был неизлечимым заболеванием, приводящим к смерти. СД 2 типа называли жирным диабетом, поскольку прослеживалась связь между избыточной массой тела и развитием этого заболевания. После нескольких неудачных попыток вылечить больных СД с помощью разных диет Ф. Аллен назначил своим пациентам низкоэнергетическую диету. Благодаря диете, содержащей 400 калорий, ему удавалось продлить жизнь пациентам с СД 1 типа на 15 лет (без использования инсулина) и добиться компенсации заболевания у нескольких пациентов с СД 2 типа.

В 1923 г. Э. Джослин предложил диету, содержащую 1800 калорий и только 2% углеводов. Несмотря на то что в составе диеты было 75% жиров, с нее помощью больные СД 2 типа достигли компенсации углеводного обмена, а некоторым пациентам с СД 1 типа удалось продлить жизнь на 10–15 лет. Однако уменьшение в рационе количества клетчатки вызывало побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в част-



Профессор
О. Хамди

ности запоры. Тем не менее для того времени это было наиболее эффективным методом терапии. После многочисленных исследований Джослинский центр разработал рекомендации по диетическому подходу к лечению больных СД 2 типа. Согласно рекомендациям пациентам необходимо снизить потребление калорий: углеводов до 40–45%, насыщенных жиров и натрия, гликемического индекса, увеличить потребление мононенасыщенных жирных кислот, белка до 30% и клетчатки. Больным показаны структурированное меню, заменители калорий и ведение пищевого дневника. Докладчик отметил, что применение данных рекомендаций в лечении больных СД 2 типа продемонстрировало хорошие результаты у большинства пациентов. Поскольку основная проблема у пациентов с СД – контроль массы тела, дополнительным инструментом для его достижения являются заменители пищи. На сегодняшний день существуют разные формы заменителей пищи: порошки, энергетические батончики, готовые коктейли или напитки, состоящие из комплекса витаминов, минеральных веществ, протеинов, пищевых волокон, а также необходимого для нормальной жизнедеятельности количества углеводов и жиров. Это альтернативная замена фастфуда. Исследования показали, что прием заменителей пищи существенно облегчает задачу снижения массы тела.



* Участники удерживали < 7% снижения массы тела через год. Количество пациентов – 61.
** Участники удерживали ≥ 7% снижения массы тела через год. Количество пациентов – 68.

Рис. 2. Снижение массы тела у пациентов с СД в течение пяти лет в рамках программы «Why Wait?» Джослинского центра сахарного диабета

Еще одним действенным способом снижения массы тела являются физические нагрузки. Поэтапная сбалансированная физическая нагрузка способствует снижению уровня висцерального жира, сосудистого сопротивления, артериального давления и улучшению липидного обмена. Диабет и сопутствующие заболевания значительно ускоряют процесс потери мышечной массы у пациентов – до 400 г в год, особенно при неконтролируемом течении заболевания. Это является еще одной серьезной проблемой для пациентов. Однако физическая

нагрузка позволяет сохранить мышечную массу в период снижения веса до 10%.

«Поэтому наши пациенты должны заниматься йогой, плаванием, ездой на велосипеде, ходьбой, выполнять силовые упражнения, – подчеркнул профессор О. Хамди. – Больным СД необходимо делать несколько перерывов по 10 минут в течение дня (на работе, после обеда, вечером у телевизора) для выполнения физических упражнений». Данные исследований свидетельствуют, что занятия физическими упражнениями 300 минут в неделю позволяют в течение длительного времени удерживать на достигнутом уровне сниженную массу тела.

Джослинским центром диабета также была создана программа контроля массы тела «Зачем ждать?» («Why Wait?»). Диета участников программы включала 1500 калорий в день для женщин, 1800 калорий в день для мужчин. Пациенты принимали два раза в день заменители пищи. Физическая активность постепенно наращивалась до 300 минут в неделю, причем акцент делался на силовые упражнения. Лекарственная терапия СД назначалась эндокринологом.

По данным исследования, поддержание массы тела в течение пяти лет наблюдалось у 6,5% больных. Паци-

енты, снизившие массу тела за первый год более чем на 7%, были в состоянии удержать 9% потери массы тела в течение пяти лет (рис. 2).

Анализ данных показал, что 53% пациентов смогли сохранить результаты снижения массы тела в течение пяти лет и более, а также сократили количество потребляемых препаратов для коррекции СД 2 типа на 50–60%.

Был сделан вывод, что изменение образа жизни (активные физические нагрузки и специальная диета) у больных СД способствует снижению жировой массы и увеличению мышечной массы, снижению уровня гликированного гемоглобина, улучшению липидного профиля.

Докладчик выразил надежду, что аналогичная программа в ближайшем будущем появится и в России. В заключение профессор О. Хамди сказал, что для предотвращения осложнений, в том числе сердечно-сосудистых, у больных СД 2 типа на раннем этапе заболевания следует назначать диету и физические упражнения. Комплексный подход к лечению больных СД 2 типа, включающий снижение массы тела и глюкозотоксичности, позволит достичь высокого уровня качества жизни пациентов, снизить экономическую нагрузку на пациента и государство.



Профессор Г.Р. Галстян

Темой выступления профессора, заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лече-

Программа интенсивного снижения массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России: первые шаги

ния диабетической стопы Эндокринологического научного центра, д.м.н. Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА стала проблема избыточной массы тела при СД 2 типа. Он отметил, что внедрение программы, разработанной в Джослинском центре диабета, в клиническую практику в нашей стране подразумевает широкомасштабную подготовку, в первую очередь рассмотрение проблем, которые могут встретиться на этом пути. Эпидемия СД, которая сегодня наблюдается в мире, прежде всего связана с эпидемией ожи-

рения. Об этом свидетельствуют данные эпидемиологических исследований. В мире 1,1 млрд человек имеют избыточный вес. ИМТ > 27 кг/м² фиксируется у 75% пациентов с СД 2 типа. Результаты исследований показали взаимосвязь ИМТ и риска развития СД 2 типа в популяции.

Профессор Г.Р. Галстян подчеркнул, что в настоящий момент из-за высокой распространенности заболевания создание программы профилактики СД является задачей государственной важности. Международная феде-



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

рация сахарного диабета одной из главных задач для профилактики развития СД назвала работу с населением по изменению образа жизни. Поэтому для улучшения эпидемиологической ситуации необходимо изменить отношение в обществе к привычному образу жизни. Проблемами, связанными с ожирением при СД, являются не только риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и других осложнений, но и психологическая составляющая – отношение пациента к болезни, терапии и изменению образа жизни.

Так, увеличение массы тела является одним из препятствий к интенсификации лечения СД 2 типа. По данным исследований, почти половина больных обеспокоена возможностью увеличения массы тела на фоне лечения диабета. У некоторых больных этот страх превалирует перед страхом развития осложнений. Ожирение у пациентов с СД 2 типа ухудшает прогноз в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируется с гиперлипидемией. Задача специалистов – заинтересовать пациентов с СД 2 типа снизить массу тела для эффективного лечения заболевания и улучшения их качества жизни.

В крупном исследовании, проведенном в 2011 г., было показано, что больным СД достаточно снизить массу тела на 5–10%, чтобы получить клинически значимое снижение уровня гликемии и кардиометаболических параметров⁷. Таким образом, целью терапии СД 2 типа должно стать динамическое снижение массы тела на 5–10% от исходной и удержание ее на этом уровне в долгосрочной перспективе.

Секрет положительной динамики массы тела, по мнению докладчика, прост: меньше потреблять калорий – больше тратить!

Динамика массы тела зависит от состава пищи, процентного содер-

жания углеводов, белков, жиров, поэтому сегодня важно не идти на поводу у рекламных программ по снижению массы тела, привлекающих пациентов своей простотой, а разрабатывать сбалансированные, доступные, удобные для применения диеты. При разработке программы снижения веса для больных СД 2 типа необходимо учитывать особенности течения заболевания.

Программа Джослинского центра диабета рассчитана на снижение массы тела в основном за счет жировой ткани, при этом мышечная ткань сохраняется.

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Американской диабетической ассоциации говорится о необходимости ориентировать пациентов на здоровое питание – предпочтение отдается продуктам с высоким содержанием клетчатки и высокой энергоемкостью.

На течение СД положительно влияют физические нагрузки. Регулярная физическая активность при СД 2 типа улучшает компенсацию углеводного обмена, помогает снизить и поддерживать на достигнутом уровне массу тела, уменьшает инсулинорезистентность и степень абдоминального ожирения. Российские алгоритмы специализированной помощи больным СД 2 типа содержат рекомендации по использованию аэробных физических упражнений продолжительностью 30–60 минут (ежедневно или не реже трех раз в неделю). Суммарная продолжительность физической нагрузки должна быть 150 минут в неделю. Вид и объем физической нагрузки подбираются индивидуально с учетом возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений и уровня компенсации углеводного обмена⁸.

На сегодняшний день существует большой выбор лекарственных пре-

паратов для лечения СД 2 типа с благоприятным профилем действия в отношении динамики массы тела. Проведенное международное многоцентровое исследование EDGE включало почти 46 000 больных СД 2 типа из разных стран, в том числе из России. Анализ результатов исследования показал, что в реальной клинической практике необходимо отдавать предпочтение применению в терапии СД 2 типа препаратов, обладающих нейтральным действием в отношении массы тела. Улучшения гликемического контроля без увеличения массы тела удалось достичь в большем количестве случаев у больных СД 2 типа, получавших терапию ингибиторами ДПП-4. Подводя итог своему выступлению, профессор Г.Р. Галстян отметил, что в связи с вышеизложенным адаптация американской программы «Зачем ждать?» («Why Wait?») в России должна проходить с учетом национальных особенностей и быть направленной на увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с СД 2 типа.

Заключение

Эффективная терапия пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела в первую очередь заключается в радикальном изменении сложившегося образа жизни, устоявшихся стереотипов поведения и питания, соблюдении специальной диеты и выполнении регулярных физических упражнений, а также в приеме сахароснижающих препаратов, не влияющих на динамику массы тела. Выполнение этих условий позволяет больным СД 2 типа добиться длительной ремиссии заболевания, сохранить достигнутый уровень массы тела и увеличить продолжительность жизни. ●

Эндокринология

⁷ Wing R.R., Lang W., Wadden T.A. et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 7. P. 1481–1486.

⁸ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. Вып. 6. 2013.

11-13
ноября 2014

Москва,
Конгресс-Центр ЦМТ

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

- ▶ Прием заявок на лекции/доклады - до 15 мая 2014
- ▶ Прием тезисов устных, постерных докладов - до 1 сентября 2014
- ▶ Прием заявок на Всероссийский конкурс молодых ученых - до 1 сентября 2014
- ▶ Бесплатная регистрация - до 15 сентября 2014



www.rosoncoweb.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Союз реабилитологов России, Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов
при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Федерального медико-биологического агентства,
Клуба инвесторов фармацевтической и медицинской промышленности



XII Международный конгресс «РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ» ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ

Основные направления работы конгресса

- Развитие системы медицинской помощи, организационно-методические основы разработки и внедрения инновационных технологий в медицинскую реабилитацию
- Применение клеточных и биотехнологий в медицинской реабилитации
- Использование виртуальной реальности в медицинской реабилитации
- Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Актуальные вопросы кардиореабилитации
- Медицинская реабилитация лиц с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта
- Современные технологии медицинской реабилитации при гинекологических и урологических заболеваниях
- Мультидисциплинарный подход в реабилитации онкологических больных
- Актуальные вопросы медицинской реабилитации детей и подростков
- Подготовка кадров для совершенствования системы оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Презентация новых медицинских технологий медицинской реабилитации

Оргкомитет конгресса

E-mail: expo.ieu@gmail.com

Тел: (495) 617-36-43/44; (499) 758-36-44/43

Тел./факс: (495) 617-36-44; (499) 758-36-79

Технический организатор:



г. Москва

**25-26 сентября
2014 года**

Место проведения конгресса: **Москва,**
здание мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36)
Проезд до ст. метро «Арбатская»,
«Смоленская», «Краснопресненская»

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии

ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE
ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE, PRETERAL AND DIABETON MIB CONTROLLED RELEASE



- Простота достижения максимально эффективной дозы
- Повышение приверженности больных к лечению
- Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

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

* Более подробно информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. ООО «Сердикс», Россия



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