

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

№ 1  
январь 2009

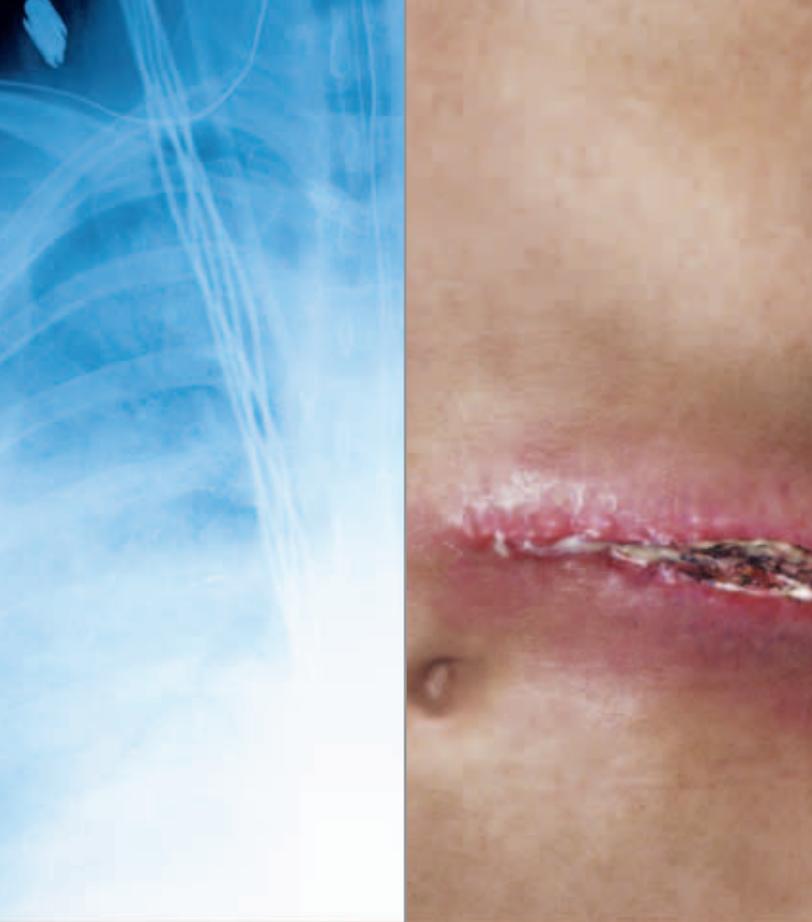
Когнитивные нарушения  
у больных сахарным диабетом

Непролиферативная  
диабетическая ретинопатия

Диабетическая невропатия:  
диагностика и лечение

тема номера:

**ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**



# ТЯЖЁЛАЯ ИНФЕКЦИЯ

# НАДЁЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

ВВ/Внутрь  
**ЗИВОКС®**  
(линезолид)



#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 29.04.2004, пр. 2 п. CDS 18/06/2003 ЗИВОКС®. Международное непатентованное название: линезолид (linezolid). **Фармагруппа:** Оксазолидиноны. **Спектр активности:** Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus spp.* (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *L. monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам. **ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Распределяется во многих тканях и органах организма. Связь с белками достигает 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения – 4,4–5,4 ч. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Зивокс (линезолид) показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, ВЗРОСЛЫЕ:** Внебольничная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Инфекции кожи и мягких тканей – 400–600 мг внутрь/в/в каждые 12 ч 10–14 дней. Энтерококковые инфекции – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 14–28 дней. **ДЕТИ (с рождения до 12 лет):** Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Отмечены следующие нежелательные явления, связанные с применением препарата Зивокс и развивавшиеся с частотой не менее 1%: боль в животе (в том числе спастическая), метеоризм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, рвота, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза). Эти явления были в основном слабо или умеренно выраженными, ограниченной продолжительности, не зависели от дозы препарата и, как правило, не требовали прекращения лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту, входящему в состав готовой лекарственной формы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Псевдомембранозный колит различной тяжести может развиваться на фоне применения почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, что следует иметь в виду при появлении диареи у пациента, получающего антибиотикотерапию. У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиваться обратимая миелосупрессия, что зависит от продолжительности терапии. В связи с этим необходимо контролировать клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие уровень гемоглобина, или количество тромбоцитов в крови, или их функциональные свойства, или получающих линезолид в течение более 2-х недель.



Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»  
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 21  
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5538



# XVI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2009 года • Москва

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Министерство образования и науки Российской Федерации

Российская академия наук

Российская академия медицинских наук

Российская медицинская академия последипломного образования

Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

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

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

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

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

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

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

## КОНТАКТЫ:

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

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

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

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

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

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

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

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



### Здравоохранение сегодня

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

### Фармакоэкономика

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

### Доказательная медицина

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

### Непрерывное образование

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

### Форум

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

### Компании и их продукция

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

### Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

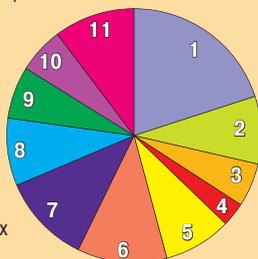
Форум

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

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

### Структура распространения журнала

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



### Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

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



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

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

№1 январь 2009

## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционный совет

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

### Редакция журнала

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

### Контактная информация

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

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

Медицинские новости	4
<b>здравоохранение сегодня</b>	
Международный форум «Объединиться для борьбы с диабетом»	6
<b>тема номера: гиперпролактинемический синдром</b>	
<b>Л.К. Дзеранова, И.И. Бармина</b> Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома	10
<b>лекции для врачей</b>	
<b>И.А. Строков, В.Б. Соснина, Н.Н. Яхно, К.И. Строков</b> Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом	18
<b>метаболический синдром</b>	
<b>А.М. Мкртумян</b> Новый эффективный подход к лечению ожирения и сопутствующих патологических состояний	24
<b>остеопороз</b>	
<b>С. Папапулос, Р. Шиммер</b> Изменения костного ремоделирования и эффективность предотвращения переломов на фоне интермиттирующего приема бисфосфонатов	28
<b>диабетическая ретинопатия</b>	
<b>Т.М. Миленская</b> Эффективность применения антоцианозидов в лечении больных с непролиферативной диабетической ретинопатией	36
<b>клиническая эффективность</b>	
<b>А.М. Мкртумян</b> Комбинация Ксеникала с сахароснижающими препаратами в терапии сахарного диабета 2 типа	40
<b>форум (конференции, выставки, семинары)</b>	
Диабетическая стопа: междисциплинарный подход к лечению сахарного диабета	46
<b>медицинские новости</b>	
Итоги пятилетнего исследования эффективности фибрата третьего поколения FIELD	52

## Компания «Ново Нордиск» объявила о начале строительства завода по производству инсулина в Китае

Согласно проекту, в будущем новое производство полностью обеспечит потребности как китайского, так и смежных азиатских рынков в инсулиновой продукции. Размер инвестиций в зарубежный проект – 400 млн долларов США – стал своеобразным рекордом для датских компаний. Строительство завода займет около 2 лет.

Сахарный диабет представляет серьезную проблему для КНР, где в настоящее время, по данным датской прессы, насчитывается уже около 40 млн человек, страдающих от этого заболевания. По данному показателю Китай в последние годы вышел на второе место в мире после Индии.

«Ново Нордиск» – мировой лидер в производстве инсулина. Значительная часть оборота концерна – 73% – традиционно приходится на группу препаратов для лечения диабета.

Однако в последнее время компания разрабатывает экспериментальное противодиабетическое лекарственное средство под названием «Liraglutide»,

имеющее огромные коммерческие перспективы. Но, как признают сами датские эксперты, до внедрения этого препарата на рынок ему предстоит пройти еще долгий путь.

Сейчас продолжаются испытания этого лекарства – аналога человеческого гормона GLP1, который вырабатывается в кишечнике в ответ на прием пищи и стимулирует производство инсулина в поджелудочной железе.

«Ново Нордиск» разрабатывает Liraglutide как альтернативу инсулину. Потребность в таких медикаментах крайне высока, поскольку больные, начавшие принимать инсулин, как правило, уже не смогут от него отказаться и в большинстве случаев дозы препарата необходимо постепенно повышать.

«Liraglutide» предназначен в основном для лечения больных среднего и преклонного возраста. Эта возрастная категория является наиболее многочисленной среди диабетиков. Аналитики полагают, что объем продаж нового датского препарата может составить до 30 млрд крон (6 млрд долларов).

Источник: health.am

## Мобильное здравоохранение

Одна из ключевых разработок японской компании Mobile Healthcare (MHC), специализирующейся на мобильных и онлайн-решениях в здравоохранении, – приложение для мобильных телефонов Lifewatcher, предназначенное для людей, страдающих от избыточного веса и диабета. Пользователи Lifewatcher могут следить за состоянием своего здоровья, ведя своеобразный дневник, в котором отмечаются такие параметры, как физическая активность, уровень сахара в крови, количество потребляемых калорий. Lifewatcher способен предупреждать об отклонениях от установленной нормы и предлагать способы восстановления баланса. Также технологии MHC позволяют пользователям мобильных телефонов в любое время оставаться на связи с медицинскими специалистами и получать своевременную квалифицированную помощь.

Источник: health.am

## Йогурт против диабета

Ученые, исследующие микрофлору кишечника, позволили по-новому взглянуть на борьбу с диабетом. Потребление лишних калорий, как правило, вызывает так называемую инсулинорезистентность, когда клетки организма, которые обычно реагируют на действие гормона инсулина, теряют к нему чувствительность. Это резко повышает риск возникновения диабета. Ученые из исследовательского центра Nestle в швейцарской Лозанне утверждают, что, изменяя обычное соотношение микроорганизмов в кишечнике, можно побороть инсулинорезистентность, которая развивается вместе с накоплением лишнего веса.

Для изменения состава микрофлоры кишечника животным с лишним весом и диабетом давали антибиотики. Это приводило к изменению способа использования глюкозы организмом, за что и отвечает инсулин.

Хотя на рынке можно найти множество йогуртов и пробиотических напитков, исследователям еще предстоит выяснить, какие именно штаммы микроорганизмов окажутся самыми эффективными в борьбе с диабетом, и какое именно процентное соотношение «хороших» и «плохих» микробов способствует распространению эпидемии ожирения. Пока также не установлено, как изменение микрофлоры повлияет на здоровье каждого человека. Это значит, что для некоторых людей (возможно, не для всех) инжиниринг микрофлоры кишечника можно будет использовать как потенциальный способ излечения.

Источник: zdorovie.ru

## Ученые объяснили генетическую связь диабета и сбоя биологических часов

Группа исследователей из Великобритании, Франции, Канады и Дании пришла к выводу о том, что диабет 2 типа и высокий уровень сахара в крови могут быть связаны с нарушением функции гена, участвующего в регуляции суточных ритмов.

Многочисленная статистика свидетельствует о связи диабета, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний с нарушениями сна. Известно также, что гормон инсулин, с недостатком которого связан сахарный диабет, также вырабатывается в разных количествах в разное время суток. Данные, полученные авторами нового исследования, говорят о том, что все эти нарушения взаимосвязаны на генетическом уровне.

Ученые изучали мутации гена rs1387153, связанные с геном MTNR1B. Этот ген контролирует активность гормона мелатонина, который, в свою очередь, ре-

гулирует суточные ритмы, в том числе время сна и бодрствования.

При анализе геномов большой группы добровольцев ученые обнаружили, что мутация rs1387153 статистически связана с повышенным уровнем глюкозы в крови. На следующем этапе ученые проверили частоту этой мутации у 6 тыс. французов и датчан, страдающих диабетом второго типа, и у 9 тыс. испытуемых, которые были здоровы. Как выяснилось, у диабетиков она встречалась значительно чаще, и наличие этой связи увеличивало риск развития диабета на 20%.

По словам ученых, данные о генетических причинах диабета позволяют предположить, что вскоре могут появиться генетические тесты для выявления людей с повышенной предрасположенностью к диабету.

Источник: health.am

## Американские ученые предложили новый метод ранней диагностики диабета

**П**овышенная концентрация в крови протеина под названием RBP4 может быть признаком развивающегося диабета 2 типа, полагают авторы исследования из Медицинского Центра диаконисс в Бет-Израэле. Измерение уровня RBP4 в крови может стать надежным и удобным способом ранней диагностики этого тяжелого заболевания.

В ходе предыдущих исследований ученым удалось выявить повышенные уровни RBP4 у людей, страдающих инсулинорезистентностью – состоянием, при котором клетки и ткани организма теряют чувствительность к этому гормону, в результате чего резко повышается уровень глюкозы в крови. Этот процесс может привести как к развитию диабета 2 типа, так и к серьезным

сердечно-сосудистым заболеваниям.

Кроме того, при помощи инъекций RBP4 исследователям удалось вызвать инсулинорезистентность у подопытных мышей.

Протеин RBP4 в нормальных условиях вырабатывается клетками жировой ткани. В ходе нового исследования ученые доказали, что измерение уровней RBP4 в крови является надежным критерием диагностики диабета или определения риска развития этого заболевания. При помощи этой методики им удавалось одинаково успешно выявить диабет как у людей с избыточным весом, так и у индивидов с нормальным весом, страдающих наследственной предрасположенностью к диабету.

Источник: [zdorovie.ru](http://zdorovie.ru)

## Аспирин защищает кости от остеопороза и переломов

**Ф**армацевты Университета Южной Калифорнии изучили лекарственную роль аспирина против ослабленных костей и заключили, что препарат предотвращает костную резорбцию и смерть стволовых клеток, формирующих кость.

Предполагается, что в развитии остеопороза в старшем возрасте играют ключевую роль Т-лимфоциты, активирующие остеокласты – клетки, повторно поглощающие материал кости от скелета. Т-клетки, как и иммунные клетки, могут ошибочно нападать на здоровые стволовые клетки, тем самым нанося вред функции костного мозга и увеличивая число остеокластов, объясняют американские ученые. Было установлено, что аспирин блокирует потерю костной массы и плотности костного минерала, контролирует работу остеокластов и таким образом защищает организм от структурного ухудшения скелета и от переломов.

Источник: [med2.ru](http://med2.ru)

## Щитовидная железа может вызвать проблемы с весом

**П**роблема активности щитовидной железы, как показывают последние медицинские исследования, может привести к появлению проблемы лишнего веса у людей, ранее не страдавших от такого явления.

При гипотиреозе в мозгу образуется особый тиреотропный гормон. Именно его уровень и соотношение веса человека исследовали ученые. В исследовании приняли участие более 2000 человек.

Согласно результатам, у людей, страдающих избыточным весом, уровень тиреотропного гормона был значительно выше, хотя и колебался в пределах нормы. В целом вся исследуемая группа людей в возрасте 45-48 лет за время исследования (3,5 года) набрала вес. При этом мужчины и женщины, у которых регистрировался более высокий уровень тиреотропного гормона, поправились больше.

Источник: [medinews.ru](http://medinews.ru)

## Искусственная поджелудочная железа излечит от диабета

**П**роjekt доктора Тежал Дезаи был признан прорывом в лечении диабета – она сконструировала имплантируемое устройство, которое содержит живые клетки поджелудочной железы, производит дневную дозу инсулина и контролирует при этом уровень сахара в крови.

Для создания имплантата Дезаи использовала нанотехнологии и наноматериалы. Она вырастила культуру клеток на химически модифицированной кремниевой подложке, которые потом поместила в кремниевый контейнер с мембраной, покрытой микроскопическими порами. Поры размерами несколько нанометров пропускали к полученному биореактору глюкозу, инсулин и кислород, блокируя клетки иммунной системы, которые могли уничтожить клеточную культуру имплантата.

Источник: [zdorovie.ru](http://zdorovie.ru)

## Takeda подает заявку на вывод на рынок новой формы препарата для лечения диабета

**М**еждународный R&D-центр Takeda подал в EMEA заявку на вывод на рынок препарата длительного действия Competact для лечения диабета 2 типа. Новая форма препарата позволяет применять его один раз в сутки, в настоящее время в ряде европейских стран разрешена к применению форма Competact (пиоглитазона гидрохлорид и метформина гидрохлорид), которую необходимо принимать два раза в сутки.

Takeda является создателем производных thiazolidinedione, одна из разработок компании – Actos (пиоглитазон), снижающий резистентность к инсулину. Действие метформина заключается в первую очередь в торможении синтеза глюкозы печенью. В комбинации эти препараты помогают пациентам с сахарным диабетом 2 типа управлять уровнем глюкозы в крови, пояснила компания.

Источник: [health.am](http://health.am)

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ «ОБЪЕДИНИТЬСЯ»

В Москве под эгидой Российской диабетической федерации 27 ноября 2008 г. прошел Международный форум «Объединиться для борьбы с диабетом». Идея его проведения принадлежит Международной федерации диабета (IDF), в состав которой входят более 200 диабетических ассоциаций из 160 стран мира. Впервые мероприятие состоялось в прошлом году в Нью-Йорке. Причина выбора Москвы как второй площадки для форума заключается в том, что Россия, наряду с Индией, Китаем, США и Японией, в настоящее время входит в пятерку стран с наибольшей заболеваемостью диабетом.



В России официально зарегистрировано более 2,6 млн больных сахарным диабетом. Однако, по данным эпидемиологических исследований, их число достигает 8 млн. Сахарный диабет и его осложнения занимают в России третье место по уровню смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Выступавшие на форуме медики говорили о том, что в России очень мало информации о диабете, и о том, какую угрозу представляет это заболевание для здоровья российской нации. За последние пять лет показатели заболеваемости в области нарушения обмена веществ возросли на 20%, и после 60 лет диагностируются у 27% людей. Ожирение, как повсеместный фак-

тор риска, стало преобладающим двигателем развития диабета даже у детей.

В Международном Форуме в Москве приняли участие более 300 известных политических и общественных деятелей, депутатов Государственной Думы и членов Совета Федерации России, руководителей Министерства здравоохранения и социального развития, представителей региональных органов власти, деловых кругов, ученых и экспертов в области эндокринологии, видных деятелей культуры, руководителей российских диабетических организаций, главных редакторов ведущих печатных и электронных СМИ, ведущих представителей медико-фармацевтической отрасли. На Форуме выступили основные докладчики – председатель Совета Федерации ФС РФ **Сергей Миронов**, первый заместитель Председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья **Эльмира Глубоковская**, губернатор Тверской области **Дмитрий Зеленин**, президент Российской ассоциации эндокринологов-диabetологов, академик **Иван Дедов**, избранный президент Международной диабетической федерации (IDF Global) **Жан Клод Мбанья**, исполнительный вице-президент компании «Ново Нордиск» **Лизе Кинго**. Ключевым зарубежным спикером Форума выступил бывший генеральный секретарь ООН г-н **Кофи**

**Аннан**, во время пребывания которого на посту Генерального Секретаря ООН (1997-2006 гг.) была принята Резолюция ООН № 61/225, признавшая рост заболеваемости диабетом глобальной угрозой для всего мирового сообщества. Кофи Аннан призвал политиков, медиков и общественные организации сделать все возможное для выполнения резолюции ООН 2006 г. по борьбе с эпидемией сахарного диабета. Будучи вдохновителем и организатором резолюции, Аннан привел в пример действия мирового сообщества, объединившегося против СПИДа и достигшего реальных результатов. «За жизнь одного поколения заболеваемость диабетом выросла в семь раз, – уточнил он. – Каждые 30 секунд какому-то больному диабетом ампутируют ноги, и, по прогнозам медиков, к 2025 г. этим недугом будут болеть уже 380 млн человек». По словам Аннана, не исключено, что заболеваемость в России превышает все мировые показатели, ведь статистика в стране неточна. Кроме того, диагностика сахарного диабета второго типа в России одна из самых низких в мире: 75% людей с диабетом (а это более 6 млн человек) не подозревают о наличии у них болезни. Уровень заболеваемости в России вплотную подошел к эпидемиологическому порогу и, по мнению врачей, угрожает национальной безопасности страны. 



Кофи Аннан

# ДЛЯ БОРЬБЫ С ДИАБЕТОМ»

Международный форум «Объединиться для борьбы с диабетом» посвящен реализации резолюции ООН по борьбе с сахарным диабетом, которая была принята в декабре 2006 года. Главная задача форума состоит в том, чтобы показать государству и обществу важность совместных усилий для борьбы с диабетом. Для многих миллионов пациентов России и всего мира, страдающих сахарным диабетом, а также для специалистов, работающих в области диабета, это событие, без преувеличения, эпохальное. За всю историю ООН было принято четыре подобных резолюции. Первые три резолюции направлены на борьбу с инфекционными заболеваниями: малярией, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией. И, наконец, приня-

за собой очень сложный шлейф метаболических изменений, которые завершаются поражением практически всех органов и систем, и особенно сердечно-сосудистой.

В структуре больных сахарным диабетом доминирует второй тип сахарного диабета, которым страдают в основном люди старше 40 лет. Одной из главных причин возникновения этого типа диабета считается ожирение. Во многом предупреждение этого заболевания зависит от пациента и, конечно, от нас – врачей. Каждый человек должен помнить, что здоровый, подвижный образ жизни, умеренность во всем – залог сохранения здоровья. Но если болезнь все-таки приходит, необходимо обязательно иметь хороший контакт с



**И.И. Дедов**, академик РАН и РАМН, директор Эндокринологического научного центра

## ДИАБЕТ МОЖЕТ ПРИЙТИ В КАЖДУЮ СЕМЬЮ, К КАЖДОМУ ИЗ НАС

та резолюция борьбы с пандемией сахарного диабета. Сегодня в мире 240 млн больных диабетом. Примерно столько же – на стадии преддиабета. Смертность от сахарного диабета занимает второе-третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Часто складывается мнение, что немного повышенный сахар не приведет ни к чему страшному, а на самом деле гипергликемия влечет

врачом. Больного надо мотивировать, поддерживать эту мотивацию. Диабет – серьезное заболевание, но при строгом следовании предписаниям врачей больной может и должен жить полноценной жизнью. Но все-таки лучше предупредить заболевание. Если у пациента обнаружена так называемая стадия преддиабета, то, выполняя все необходимые требования, 50-60% пациентов переходят в когорту здо-

ровых людей. В этой связи очень важна диспансеризация, своевременное выявление заболевания. По статистике огромное количество людей даже не подозревают, что они больны диабетом. А симптомами могут быть усталость, утомляемость, боли в ногах, плохое зрение, артериальное давление. Одна из важнейших задач Форума состоит в том, чтобы внушить людям важность профилактики в борьбе с диабетом. Россияне должны понять, что от того, будут ли они следить за своим здоровьем и посещать профилактические осмотры, зависит их жизнь.

Мы должны объединиться для борьбы с сахарным диабетом, потому что диабет может прийти к каждому из нас, в каждую семью. Сегодня мир располагает всеми возможностями для эффективной борьбы с сахарным диабетом. И в этом плане Россия – не исключение, мы владеем всеми самыми современными технологиями лечения сахарного диабета. Наша задача, чтобы они стали более доступны для каждого гражданина России. 



## ПЕРСОНАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА СВОЕ ЗДОРОВЬЕ — ЭТО ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА



**Эльмира Губоковская,**

заместитель председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья

Актуальность проблемы сахарного диабета для России обусловлена прежде всего тем, что несмотря на успехи в диагностике и лечении в последние годы отмечается стремительный рост числа больных сахарным диабетом.

Принимаемые государством в последние годы меры направлены на улучшение медицинского обслуживания и социальную защиту лиц, больных сахарным диабетом.

Сегодня в России создан государственный регистр больных сахарным диабетом и автоматизированная информационно-аналитическая система мониторинга эпидемиологической ситуации в отношении сахарного диабета, позволяющие формировать статистику заболеваемости, контролировать состояние больных, обеспеченность и качество оказания помощи. Утверждена Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями на 2007-2022 годы», в которой выделена самостоятельная подпрограмма «Сахарный диабет» с уровнем бюджетного финансирования 1,2 млрд рублей. Реализация национального проекта «Здоровье»

предусматривает приоритетное направление по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смертности среди больных сахарным диабетом.

Государственная политика в области здравоохранения сегодня в большей степени ориентирована на совершенствование организации медицинской помощи больному человеку, и, к сожалению, очень мало предпринимается усилий, направленных на сохранение здоровья здоровых и на профилактику заболеваний.

Вместе с тем, развитие профилактики, формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью, культуры здоровья – это резерв снижения инвалидности и преждевременной смертности населения.

Ожидание высокой эффективности внедрения профилактических программ основано на международном опыте и по данным ВОЗ достигает соотношения 1:8. Это касается в основном социально-значимых заболеваний, к числу которых постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.04 № 715 отнесен сахарный диабет.

К сожалению, профилактики са-

харного диабета в полном смысле не существует. В настоящее время только разрабатываются иммунологические диагностикумы, с помощью которых можно выявить возможность развития сахарного диабета на самых ранних стадиях на фоне еще полного здоровья.

В рамках национального проекта «Здоровье» начала возрождаться диспансеризация. В 2009-2011 годах на дополнительную диспансеризацию в федеральном бюджете запланировано по 4 млрд рублей ежегодно.

В этих условиях большое значение имеет пропаганда здорового образа жизни, культуры здоровья и здорового питания, повышение информированности населения по проблемам сахарного диабета, формирование в людях персональной ответственности за свое здоровье – это основа профилактики сахарного диабета и других социально-значимых заболеваний. Россия поддержала принятие в 2006 г. на 61 Генеральной ассамблее ООН резолюции по сахарному диабету, которая призвана объединить усилия всех стран в борьбе со стремительно распространяющейся эпидемией сахарного диабета. 



# ПРИШЛО ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ

Лозунг «Пришло время действовать» и проблемы диабета – это проблемы государственной, национальной политики.

Россия приняла модельный закон для государств-участников межпарламентской ассамблеи. Это было в 2004 году. Сегодня уже два государства имеют национальные законы по диабету – Киргизия и Азербайджан. Азербайджан первым принял такой национальный закон, и существенно изменил отношение к проблеме диабета на территории своего государства. Я абсолютно уверена в том, что остальные государства содружества готовят национальное законодательство по проблеме диабета.

Россия имеет свой проект федерального закона. Наш форум должен сдвинуть с мертвой точки работу над лежащим уже два года в Госдуме законопроектом, направленным на защиту прав граждан по обеспечению их медико-социальными гарантиями.

Принятия этого закона с нетерпением ждут все россияне, страдающие сахарным диабетом. В этом законе будут прописаны в том числе и формы профилактики раннего диабета. В России существуют все условия, чтобы больные диабетом получали все способы поддержки, включая

психологическую поддержку.

Я надеюсь, что в скором времени в России исчезнет практика, когда диабетикам отказывают в получении водительских прав, в занятиях спортом, школьники и студенты, страдающие этим недугом, получают право на обеспечение правильным питанием и на специальный график занятий. Уверена, что форум поможет нам в решении этих проблем.

14 ноября 2008 г. в Международный день борьбы с диабетом состоялось подписание межгосударственного соглашения о сотрудничестве государств-участников СНГ в борьбе с ростом заболеваемости диабетом.

Правительства государств-участников СНГ, признавая, что заболеваемость сахарным диабетом приобретает угрожающие масштабы и в конечном итоге может привести к тяжелым социально-экономическим и демографическим последствиям, подтверждая необходимость взаимодействия сторон для противодействия обороту некачественных и фальсифицированных препаратов, применяемых для комплексного лечения сахарного диабета и его осложнений, принимая во внимание особую социальную значимость проблемы диабета, осознавая существенную роль общественных объединений в области защиты прав граждан, больных диабетом, и будучи уверенными в том, что сотрудничество сторон в борьбе с ростом заболеваемости диабетом является настоящей необходимостью, учитывая положение резолюции Генеральной ассамблеи ООН от 20 декабря 2006 г., согласились о нижеследующем. Стороны принимают меры по совершенствованию в национальных законодательствах по проблеме диабета, с учетом соглашений в области здравоохранения, принятых на территории Содружества. Разрабатывают и утверждают долгосрочные, комплексные, национальные программы в области профилактики сахарного диабета и



**Марина Шипулина,**  
председатель диабетического общества Санкт-Петербурга

предупреждения его осложнений. Обязуются оказывать гражданам государств-участников содружества больных диабетом неотложную медицинскую помощь без взаимных компенсаций. Сотрудничают в сферах разработки и внедрения новых методов профилактики и лечения сахарного диабета, его осложнений, социальной и медицинской реабилитации граждан. Стороны, осознавая важность медико-психологической помощи, для улучшения качества жизни граждан, больных диабетом, способствуют реализации проектов по исследованию психологических аспектов заболевания, в рамках межгосударственных и национальных программ. Способствуют консолидации усилий общественных объединений больных диабетом, медицинской общественности, государственных структур, и фармацевтической промышленности в борьбе с ростом заболеваемости диабетом. Обеспечивают регулярное информирование населения о необходимых мерах профилактики диабета и его осложнениях, современных методах лечения, реабилитации и способствуют проведению межгосударственных тематических выставок, конференций, семинаров. Координацию деятельности сторон по реализации настоящего соглашения осуществляет государственный экспертный совет по медико-социальной защите граждан, больных диабетом, при межпарламентской ассамблее государств-участников СНГ.



Л.К. ДЗЕРАНОВА,  
И.И. БАРМИНА,  
Эндокринологический  
научный центр, Москва

# Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома

*Первые описания характерной для гиперпролактинемии картины заболевания встречаются еще в трудах древних авторов. А в 1953 году Argonz и del Castillo высказали предположение о том, что у пациентов с галактореей и аменореей вырабатывается избыток особого гормона. Сам же гормон пролактин (ПРЛ) был выделен у человека в 1972 году. И хотя исследования по вопросу гиперпролактинемии и ее лечения относятся преимущественно ко второй половине XX века, значительный клинический опыт накоплен уже сейчас.*

**П**ри этом проблема гиперпролактинемического синдрома сохраняет свою актуальность и в настоящее время, что связано, прежде всего, с ролью повышенного уровня ПРЛ в генезе бесплодия. До 30% женского и 15-20% мужского бесплодия ассоциировано с повышенным уровнем ПРЛ. Целый ряд вопросов в отношении установления причин заболевания, а также подходов к терапии остаются нерешенными. Именно на этих вопросах, наиболее часто возникающих в практике врачей – эндокринологов, гинекологов и других специалистов, и хотелось бы остановиться.

Распространенность гиперпролактинемии в популяции составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин; у женщин более чем в 7 раз чаще, чем у мужчин (25). Наибольшая частота данной патологии отмечается у женщин 25-40 лет. Пролактин-

секретирующие аденомы преобладают среди всех опухолей гипоталамо-гипофизарной области. По данным аутопсий, в 40-50% случаев образования гипофиза представлены именно пролактиномами.

## ПРОЛАКТИН – ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Пролактин является белковым гормоном, продуцируемым аденоцитами (лактотрофами) гипофиза. Основная форма ПРЛ, циркулирующего в крови, представляет собой полипептидную цепочку, состоящую из 199 аминокислотных остатков, связанных 3 дисульфидными мостиками, с молекулярной массой 23 кДа. ПРЛ синтезируется в лактотрофах в форме прегормона с молекулярной массой 26 кДа и затем подвергается протеолитическому расщеплению с образованием зрелого гормона.

В настоящее время выявлен целый ряд тканей и органов, где определяются экспрессия гена ПРЛ. К ним относятся головной мозг, слезные железы, тимус, лимфоузлы, потовые и молочные железы, селезенка, кожа, миоэпителий, децидуальная оболочка, костный мозг. В связи с возможностью продукции ПРЛ не только клетками аденогипофиза он может обнаруживаться как в сыворотке крови, так и в слезах, ликворе, молоке, фолликулярной и амниотической жидкостях, моче. Рецепторы к пролактину найдены во многих органах и тканях: молочной железе, яичниках, матке, плаценте, яичках, придатках яичка, семенных пузырьках, предстатель-

ной железе, печени, глазах, тимусе, лимфоцитах, центральной нервной системе, надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы (15).

Секреция ПРЛ контролируется целым рядом эндогенных биологически-активных субстанций, среди которых есть как стимуляторы (эстрогены, серотонин, тиролиберин, эндогенные опиоиды, гонадотропин-релизинг гормон и др.), так и ингибиторы секреции (дофамин, гастрин, соматостатин, ионы кальция и др.). Наиболее важным ингибирующим фактором является дофамин, вырабатываемый преимущественно в гипоталамусе и воздействующий на выработку ПРЛ путем активации D2-рецепторов лактотрофов.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Наиболее освещено влияние ПРЛ на репродуктивную функцию. Это объясняется тем, что именно репродуктивные нарушения составляют основу клинических проявлений при синдроме гиперпролактинемического гипогонадизма. У женщин отмечаются нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея, олигоопсоменорея, ановуляторные циклы и укорочение их лютеиновой фазы), бесплодие, снижение либидо, галакторея. Около 70% случаев сочетания аменореи и галактореи ассоциировано именно с гиперпролактинемией. Однако, при умеренном повышении уровня ПРЛ, ярких клинических проявлений мо-

жет и не быть. Гиперпролактинемия может быть впервые выявлена при обращении по поводу бесплодия в отсутствие других жалоб.

У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, внешние проявления гипогонадизма в виде недостаточного развития вторичных половых признаков, бесплодие, гинекомастия, галакторея. С одной стороны, данные жалобы не являются специфичными именно для гиперпролактинемии, а с другой – ввиду психологического барьера пациенты могут откладывать обращение к врачу, что приводит к более позднему установлению диагноза у мужчин.

У пациентов с макроаденомами гипофиза могут преобладать неврологические жалобы – нарушения зрения, головные боли, головокружения, признаки поражения черепно-мозговых нервов.

Выявлено влияние ПРЛ на жировой, углеводный, водно-электролитный обмен, поведенческие реакции (2). В ряде исследований отмечается увеличение массы тела среди пациенток с гиперпролактинемией, а также более высокая доля инсулинорезистентности. При этом данные проявления частично нивелируются на фоне терапии гиперпролактинемии (20, 27, 32). Также у женщин и мужчин при длительно нелеченной гиперпролактинемии может уменьшаться минеральная плотность кости с развитием остеопении и остеопороза, что в первую очередь вызвано недостаточностью половых стероидов (15).

### ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА НА ПРЛ

Выработка ПРЛ подчиняется циркадным (суточным) ритмам. Максимальная выработка ПРЛ отмечается во время сна, минимальная – в утреннее время. В связи с этим забор крови следует проводить в утренние часы. У женщин выработка пролактина несколько варьирует в зависимости от фазы менструального цикла: повышение ПРЛ фиксируется в перивуляторный

Таблица 1. Фармакологические средства, приводящие к гиперпролактинемии (1).	
Фармакологическая группа	Препараты
Ингибиторы рецепторов ДА	Нейролептики из групп фенотиазина (Трифлуоперазин, Хлорпромазин), бутирофенона (Галоперидол, Дроперидол), тioxантена (Хлорпротиксен), бензамидов (Сульпирид). Противорвотные средства (Домперидон, Метоклопрамид)
Исчерпывающие запасы ДА	Резерпин
Ингибиторы синтеза ДА	Метилдопа, Карбидопа, Леводопа, Бенсеразид
Тормозящие метаболизм ДА и его секрецию в срединном возвышении	Опиаты, морфин, героин, кокаин
Антагонисты гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов	Циметидин, Ранитидин, Фамотидин
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы	Амитриптилин, Кломипрамин, Доксепин, Импрамин, Меклобемид
Эстрогены	Гормональные контрацептивы
Стимуляторы серотонинергической системы	Амфетамины, галлюциногены
Антагонисты кальция	Верапамил

период, а также в лютеиновую фазу цикла. Поэтому с целью исключения возможной ошибки более целесообразно проведение анализа на ПРЛ в первую фазу менструального цикла (5-7 день).

Существует целый ряд внешних стимулов, вызывающих временное повышение ПРЛ. Повышение ПРЛ в десятки раз является физиологическим во время беременности и грудного вскармливания. К умеренной гиперпролактинемии могут приводить физическая нагрузка, стресс, половой акт, пальпация молочных желез, венопункция. Поэтому диагноз истинной патологической гиперпролактинемии может быть установлен только после повторного подтверждения повышения ПРЛ. Также перед проведением других исследований и назначением терапии у пациенток репродуктивного возраста следует исключить наступление беременности.

В зависимости от лаборатории, уровень ПРЛ может измеряться в мМЕ/мл (соответствует международным данным) и в нг/мл. Чтобы сравнить результаты, можно воспользоваться следующей формулой: нг/мл x 21 = мМЕ/мл. При оценке уровня ПРЛ следует ориентироваться строго на референсные значения той лаборатории, в которой проводится исследование. Так, в гормональной лаборатории ГУ ЭНЦ нормы ПРЛ для женщин со-

ответствуют 90-540 мМЕ/мл, а для мужчин – 60-510 мМЕ/мл.

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ГЕНЕЗА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Генез гиперпролактинемии положен в основу наиболее распространенной классификации данного заболевания (3):

1. Гиперпролактинемический гипогонадизм.

1.1. Пролактиномы (макро- и микроаденомы).

1.2. Идиопатическая гиперпролактинемия.

2. Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями (аденомы гипофиза – гормонально активные и неактивные, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, синдром пустого турецкого седла, системные заболевания, сосудистая патология, травмы, операции, лучевая терапия, лимфоцитарный гипофизит, синдром изолированного гипофиза).

3. Симптоматическая гиперпролактинемия (поражение периферических эндокринных желез, медикаментозная, нервно-рефлекторная, почечная, печеночная недостаточность, наследственные заболевания, алкогольная, у спортсменов, психогенная).

4. Внегипофизарная продукция

пролактина.

5. Бессимптомная гиперпролактинемия.

6. Сочетанные формы заболевания.

Исходя из данной классификации, определяются основные направления диагностического поиска при установлении причин гиперпролактинемии. Тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания может позволить выявить ятрогенные (таблица 1) и симптоматические формы заболевания. После общеклинического обследования, сбора жалоб, анамнеза и подтверждения стойкого повышения уровня ПРЛ пациенту рекомендовано проведение нейровизуализации. Методом выбора является магнитно-резонансная томография головного мозга, при необходимости – с контрастным усилением.

### ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ошибки в диагностике гиперпролактинемии как правило связаны с лабораторными исследованиями, а также с методами визуализации. С развитием современных способов обследования приходится сталкиваться с проблемой гипердиагностики. Так, частота встречаемости инсиденталом гипофиза в популяции достигает 10%, а по данным аутопсий – до 25%. И случайное выявление у человека, не предъявляющего характерных для гиперпролактинемии жалоб, микроаденомы гипофиза влечет целый ряд последующих клинически необоснованных обследований.

В лабораторной практике диагностические ошибки могут быть связаны с двумя феноменами: макро-

пролактинемией и Hook-эффектом.

В настоящее время доказано циркулирование в крови целого ряда изоформ ПРЛ. Наиболее распространена мономерная форма ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа. Встречаются гликозилированный, фосфорилированный, little-ПРЛ, big-ПРЛ, а так же big-big или макропролактин с молекулярной массой около 150 кДа, представляющий собой комплекс мономерного ПРЛ и IgG. У 15-30% пациентов макропролактин присутствует в значительном количестве. При содержании макропролактина более 60% говорят о наличии феномена макропролактинемии. Клиническое значение данного феномена связано с низкой биоактивностью big-big ПРЛ. С феноменом макропролактинемии связывают около 25% всех случаев гиперпролактинемий. Обращает на себя внимание нетипичная клиническая картина или бессимптомное течение гиперпролактинемии, ассоциированной с высоким уровнем макропролактина. Данная особенность прослеживается у пациентов с преимущественно мягким или умеренным повышением пролактина (14, 29).

В настоящее время получило распространение исследование так называемого гормонального профиля, когда в рамках общего обследования при отсутствии специфических жалоб определяется целый ряд гормонов, в том числе ПРЛ. В случае выявления повышенного уровня гормона проводится целый ряд дополнительных обследований и, зачастую, назначается терапия. При этом следует помнить о правилах сдачи анализа на ПРЛ, о чем было указано выше. Также показано определение уровня макро-

пролактина.

В результате Hook-эффекта возникает противоположная ситуация, приводящая к гиподиагностике гиперпролактинемии. При чрезмерно высоких концентрациях пролактина может определяться ложно низкий его уровень, что связано с изменением оптической плотности раствора, на основании которой проводится определение концентрации фотометрическим методом. Каждая тест-система (иммуноанализатор) имеет не только нижний, но и верхний предел чувствительности. В случае несоответствия клинической картины, размера аденомы и ответа на терапию уровню имеющегося ПРЛ показано повторное исследование с разведением исследуемой сыворотки. Следует исключать Hook-эффект у первичных пациентов с большой опухолью гипофиза и нормальным или низким уровнем пролактина.

### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

В сравнении с другими нейроэндокринными заболеваниями лечение гиперпролактинемии, как правило, не представляет значительных трудностей. Используется консервативное лечение, хирургические вмешательства, а также лучевая терапия. В подавляющем большинстве случаев даже пациентам с аденомами гипофиза достаточно консервативной терапии. Терапия агонистами дофамина является наиболее целесообразной и с точки зрения патогенеза заболевания.

При всем видимом благополучии в отношении прогноза ведения пациентов с гиперпролактинемией нельзя не отметить ряд нерешенных вопросов: непереносимость терапии из-за развития побочных эффектов; резистентность к терапии; проблема длительности лекарственной терапии; тактика наблюдения за пациентами с аденомами гипофиза и ряд других.

### ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

В подавляющем большинстве случаев при проведении операций по



**Распространенность гиперпролактинемии в популяции составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин; у женщин более чем в 7 раз чаще, чем у мужчин. Наибольшая частота данной патологии отмечается у женщин 25-40 лет. Пролактин-секретирующие аденомы преобладают среди всех опухолей гипоталамо-гипофизарной области. По данным аутопсий, в 40-50% случаев образования гипофиза представлены именно пролактиномами.**

# Достинекс® —

## ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ



**Достинекс® — препарат выбора для предотвращения и подавления лактации**

**Достинекс® — доказанная эффективность в лечении синдрома гиперпролактинемии**

**Достинекс® — пациентам удобно следовать Вашим рекомендациям**

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ДОСТИНЕКС

Достинекс® (каберголин) таблетки.

**Состав:** каберголин 0,5 мг. Фармакологические свойства: каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием.

**Показания к применению:** предотвращение физиологической лактации после родов, подавление уже установившейся послеродовой лактации, лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия; синдром "пустого" турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, во время еды.

**Предотвращение лактации:** 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг), в первый день после родов.

**Подавление лактации:** по 0,25 мг (1/2 таблетки) два раза в сутки через каждые 12 часов в течение двух дней (общая доза равна 1 мг).

**Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией:** 0,5 мг в неделю в один или в два приема (по 1/2 таблетки 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю.

**Побочные действия:** наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как снижение АД в течение первых 3-4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Побочные явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются нетяжелыми или среднетяжелыми.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи; детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность препарата у детей не установлена.

**Особые указания:** Достинекс® следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией, развившейся на фоне беременности (преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия), с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом Рейно, с пептической язвой, с желудочно-кишечными кровотечениями, с тяжелой печеночной недостаточностью, тяжелыми психотическими или когнитивными нарушениями.

**Беременность и лактация:** наступления беременности следует избегать в течение, как минимум, одного месяца после прекращения приема Достинекса®. Однако применение препарата в дозе 0,5 – 2 мг в неделю по поводу нарушений, связанных с гиперпролактинемией, не сопровождается увеличением частоты выкидышей, преждевременных родов, многоплодной беременности и врожденных пороков развития плода.

*Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией!*

### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс® № П N013905/01.

Одобрена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, приказ от 19.11.2007 №3879-Пр/07.

© Зарегистрированная торговая марка «Фармация» (США), компания группы «Пфайзер»

Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи» 109147 Москва, ул. Таганская, д.21, тел.: (495) 258-55-35, факс: (495) 258-55-38.



**Достинекс®**  
(КАБЕРГОЛИН)

ПРЕИМУЩЕСТВА ОЧЕВИДНЫ

поводу пролактином используется трансфеноидальный доступ. Необходимость в хирургическом лечении может возникнуть в следующих ситуациях: макропролактинома, вызывающая неврологические нарушения, в том числе угрожающая зрению пациента, выраженные побочные эффекты при терапии агонистами дофамина и, наконец, резистентность к терапии. В качестве первичного и единственного метода лечения хирургическое вмешательство используется крайне редко.

Лучевая терапия, как и оперативное лечение, не является методом выбора в лечении гиперпролактинемии. Использование данного метода сопровождается вероятностью развития осложнений в результате повреждения тканей мозга, в том числе зрительных нервов, возможностью развития гипопитуитаризма. Также представляет сложность и отсроченное развитие эффекта от проведенной терапии.

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

При всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является медикаментозный. Препараты в лечении гиперпролактинемии:

1) производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые):

- препараты 2-бромо- $\alpha$ -эргокрип-тина (Бромокриптин, Парлодел);

- препараты 2-бромо- $\beta$ -эргокрип-тина и 2-бромо- $\beta$ -эргокрип-тина мезилата (Абергин);

- препараты каберголина (Достинекс);

2) производные трициклических бензогуанолинов (неэрголиновые):

- препараты квинаголида (Норпролак).

Первым из применяющихся агонистов дофамина является бромокриптин, который используется в лечении гиперпролактинемического синдрома с 1972 года.

Каберголин (Достинекс) был разработан в 1982 году, а официально зарегистрирован в 1985. В России препарат зарегистрирован с 1997 года.

Несмотря на значительный опыт использования и доступность, бромокриптин имеет и ряд негативных аспектов использования. Ввиду короткого периода полувыведения препарата, частота его приема составляет 2-3 раза в сутки. Отмечается достаточная частота развития побочных эффектов, а также вероятность резистентности к терапии. Все это снижает приверженность пациентов терапии бромокрип-тином. Напротив, каберголин отличает возможность приема 1-2 раза в неделю ввиду длительного периода полувыведения – до 115 ч. Частота развития побочных эффектов на фоне приема каберголина также ниже, в сравнении с бромокрип-тином. Наиболее часто пациенты отмечают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта

(тошнота, рвота), слабость, головокружение, головную боль (33). Так, в одном из первых крупных сравнительных исследований Webster и соавторов 1994 года, частота возникновения тошноты у пациентов, получавших бромокриптин, составила 50%, а каберголин – 31%, рвоты – 10% и 4% соответственно. Всего же ввиду развития выраженных побочных эффектов из исследования выбыло 3% пациенток в группе, получавших каберголин, и 12% – бромокриптин (34).

В ведении пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза, особенно с макропролактиномами, целью терапии является также уменьшение размеров объемного образования, что может быть достигнуто при использовании агонистов дофамина. На фоне монотерапии каберголином пациентов с опухолевой формой гиперпролактинемии на базе ГУ ЭНЦ была оценена динамика размеров опухолей. Среди женщин медиана объема опухоли до лечения составляла 101 мм<sup>3</sup>, после лечения – 64 мм<sup>3</sup>, а у мужчин до лечения – 675 мм<sup>3</sup> и после лечения соответственно – 312 мм<sup>3</sup>.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Нет единого подхода к понятию резистентности к терапии агонистами дофамина. У пациентов с идиопатической гиперпролактинемией об эффективности проводимого лечения судят, как правило, по нормализации уровня ПРЛ. Для пациентов с аденомами гипофиза целью лечения является также контроль размеров объемного образования. В этой ситуации наиболее распространен подход к понятию резистентности к терапии как невозможности достичь уменьшения объема аденомы на 50% и более (24).

В отношении нормализации уровня ПРЛ терапия бромокрип-тином оказывается неэффективной до 1/3 случаев. При оценке эффективности каберголина резистентности к терапии отмечается у 10-15% пациентов (24). Более того, согласно ряду исследований, замена бромокрип-тина на каберголин приводит к более высокой частоте нормализации уровня ПРЛ.

**В настоящее время выявлен целый ряд тканей и органов, где определяются экспрессия гена ПРЛ. К ним относятся головной мозг, слезные железы, тимус, лимфоузлы, потовые и молочные железы, селезенка, кожа, миометрий, децидуальная оболочка, костный мозг. В связи с возможностью продукции ПРЛ не только клетками аденогипофиза, он может обнаруживаться как в сыворотке крови, так и в слезах, ликворе, молоке, фолликулярной и амниотической жидкостях, моче. Рецепторы к пролактину найдены во многих органах и тканях: молочной железе, яичниках, матке, плаценте, яичках, придатках яичка, семенных пузырьках, предстательной железе, печени, глазах, тимусе, лимфоцитах, центральной нервной системе, надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы.**

криптина у резистентных к нему пациентов позволяла достичь эффекта (16). Так, в исследовании So-lao и соавторов 1997 года, у 15 из 19 пациентов с макроаденомами и у всех пациентов с микроаденомами, резистентных к терапии бромокриптином, после перевода на каберголин удалось нормализовать уровень ПРЛ (12).

В отличие от бромокриптина, хорошая переносимость каберголина позволяет использовать его большие дозы. В настоящее время накоплен опыт применения высоких доз каберголина, особенно в лечении пациентов с резистентностью к терапии, а также при значительных размерах пролактином. В исследовании Оно и соавт. (2008 г.) у 26 пациентов, ранее расцениваемых как резистентных к лечению другими агонистами дофамина, дозы каберголина под контролем уровня ПРЛ были постепенно увеличены до  $5,2 \pm 0,6$  мг в неделю. На фоне данной терапии у 25 пациентов удалось достичь нормализации уровня ПРЛ (26). Существуют единичные данные о назначении до 15-20 мг каберголина в неделю (19). Большинство же специалистов сходятся во мнении, что при отсутствии видимого положительного эффекта от приема 3,0 мг каберголина в неделю, ожидать хороших результатов от дальнейшего увеличения дозы можно не всегда. Отсутствие эффекта от замены препарата и увеличения дозы у пациентов с пролактинсекретирующей опухолью гипофиза является показанием к хирургическому лечению. В настоящее время исследуется ряд препаратов, которые могут быть использованы в лечении резистентных к агонистам дофамина пациентов – антагонисты рецепторов пролактина, аналоги соматостатина, модуляторы рецепторов эстрогенов (24).

#### **ПРОБЛЕМА КРАТНОСТИ ПРИЕМА КАБЕРГОЛИНА**

Согласно данным фирмы-изготовителя, после приема каберголина снижение уровня ПРЛ крови у пациентов с гиперпролактинемией сохраняется в течение

7-28 дней, а период его полувыведения составляет 79-115 часов. Когда необходимая доза составляет менее 1 мг в неделю, возможен однократный прием препарата. При назначении дозы 1 мг каберголина и выше прием следует разделять на 2 раза в неделю и более. Необходимость приема каберголина чаще, чем 2 раза в неделю связана не с изменением эффективности препарата, его фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями, а с его переносимостью. На фоне одномоментного введения больших доз каберголина повышается риск развития побочных эффектов, прежде всего артериальной гипотензии. В случае хорошей переносимости лечения разделять прием более чем на 2 раза в неделю не целесообразно.

#### **ВСЕМ ЛИ ПАЦИЕНТАМ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ ПОКАЗАНА ТЕРАПИЯ?**

В случае выявления гиперпролактинемии у пациентов репродуктивного возраста, предъявляющих характерные клинические жалобы, вопрос о необходимости терапии, как правило, не возникает. Даже если больной не предъявляет выраженных жалоб, на фоне гиперпролактинемического гипогонадизма отмечается повышение риска остеопении/остеопороза, что связано, прежде всего, со снижением уровня эстрогенов. Также повышение уровня ПРЛ может сопровождаться нарушениями углеводного, водно-электролитного балансов, психической сферы.

В случае выявления умеренной гиперпролактинемии у женщины менопаузального и постменопаузального возраста, при отсутствии у нее жалоб, возможно динамическое наблюдение. До определения дальнейшей тактики ведения обязательно проведение нейровизуализации.

При выявлении нормальной картины аденогипофиза, признаков его неоднородности, синдрома пустого турецкого седла и даже микроаденомы возможно воздержаться от назначения агонистов дофамина. Согласно исследованиям, при гиперпролактинемии при отсутствии лечения до 95% случаев не наблюдается роста микроаденомы. Одна-

Существует целый ряд внешних стимулов, вызывающих временное повышение ПРЛ. Повышение ПРЛ в десятки раз является физиологическим во время беременности и грудного вскармливания. К умеренной гиперпролактинемии могут приводить физическая нагрузка, стресс, половой акт, пальпация молочных желез, венепункция. Поэтому диагноз истинной патологической гиперпролактинемии может быть установлен только после повторного подтверждения повышения ПРЛ. Также перед проведением других исследований и назначением терапии у пациенток репродуктивного возраста следует исключить наступление беременности.

ко обязательно проведение динамического контроля такой группе пациентов с оценкой уровня ПРЛ и проведением МРТ головного мозга. Согласно ряду специалистов, и у пациенток репродуктивного возраста при сохранении регулярного менструального цикла и умеренном повышении уровня ПРЛ также возможно динамическое ведение. При выявлении макроаденомы, сопровождающейся значительным повышением ПРЛ, назначение терапии показано с целью контроля размеров объемного образования (8).

#### **ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНСОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии**

Представляет интерес вопрос влияния эстрогенсодержащих препаратов, таких, как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты для заместительной гормональной терапии

(ЗГТ), на уровень ПРЛ, в том числе у пациентов с гиперпролактинемией. Данные литературы достаточно противоречивы. Ряд исследований показал умеренное увеличение ПРЛ на фоне приема КОК у 12-30% пациентов (22, 24). Есть сообщения о влиянии заместительной терапии эстрогенами и на рост пролактином (17). По другим данным, эффект вышеуказанной терапии на уровень пролактина и размер аденомы был минимальным либо отсутствовал (4, 13, 30, 31).

Согласно современным представлениям, присутствие гиперпролактинемии не является противопоказанием к назначению эстрогенгестагенсодержащих оральных контрацептивов пациенткам с гиперпролактинемией. При наличии соответствующих показаний у пациенток перименопаузального возраста решается вопрос о проведении заместительной гормональной терапии. В случае непереносимости или резистентности к агонистам дофамина, при неэффективности радикального лечения пациенткам репродуктивного возраста также может быть рекомендована ЗГТ. Основным фактором, определяющим возможность назначения эстрогенсодержащей терапии и тактику ведения, является размер и характер роста аденомы. В рамках динамического контроля пациенткам рекомендовано исследование уровня ПРЛ до и через 3 месяца после начала терапии, а также проведение МРТ головного мозга на фоне лечения. При этом следует продолжить ранее начатую терапию агонистами дофамина (10).

### **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ**

Достаточно часто приходится сталкиваться с вопросами планирования беременности у пациенток с гиперпролактинемией. Отсутствие беременности часто является поводом для обращения к врачу и последующего обследования, в рамках которого и устанавливается наличие гиперпро-

лактинемии.

Во время нормально протекающей беременности у женщины отмечается физиологическое повышение уровня ПРЛ. Увеличение ПРЛ можно выявить уже на 8 неделе беременности. В последующем наблюдается прогрессивное увеличение его уровня в десятки раз: если до беременности у здоровой женщины уровень ПРЛ составляет 10-25 нг/мл, то к концу может достигать 200-400 нг/мл. У некоторых пациенток этот уровень достигает 600 нг/мл. Таким образом, контроль уровня ПРЛ в течение беременности даже среди женщин с гиперпролактинемией в анамнезе не является целесообразным. Небольшое снижение ПРЛ может отмечаться на 38-40 неделях беременности (9). Резкое снижение базального уровня ПРЛ наступает в течение первой недели после родов. Если женщина не проводит грудного вскармливания, то уровень ПРЛ возвращается к нормальным значениям через 3-4 недели. У кормящих женщин уровень ПРЛ значительно возрастает через 20-30 минут от начала кормления.

По медицинским показаниям с целью прекращения лактации используются агонисты дофамина. Для предупреждения и подавления физиологической лактации бромокриптин назначают по 2,5 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

Меньшее количество побочных эффектов, большее удобство в применении для пациентов и эффективность, по данным ряда авторов, наблюдаются при использовании каберголина. Для предотвращения послеродовой лактации каберголин назначают 1 мг однократно в первый день после родов. Для подавления установившейся лактации каберголин назначают по 250 мкг каждые 12 ч в течение 2 дней: при данном режиме дозирования побочные эффекты (особенно артериальная гипотензия) наблюдаются реже (6, 28).

Наибольшие разногласия возникают при планировании беременности у пациенток с аденомами гипофиза. Увеличение содержания эстрогенов во время бере-

менности само по себе приводит к гиперпролактинемии и гиперплазии лактотрофов. Однако у пациенток с гиперпролактинемией это не ведет, как правило, к последующему росту опухоли (7). Так, в исследовании Wang и соавторов 1979 года, риск клинически значимой прогрессии опухоли во время беременности у пациенток с микроаденомами составил 5,5%, а макроаденомами – 23% (18). В подобном исследовании Molitch и соавт. данные показатели составили 1,6% и 15,5% соответственно (23). Представляет интерес тот факт, что выраженность неврологических осложнений в результате роста пролактином значительно выше среди женщин, совсем не получавших либо получавших консервативную терапию менее года. Также частота репродуктивных потерь на ранних сроках значимо ниже среди женщин, получавших до беременности агонисты дофамина – 9% против 36% (21).

При ведении беременности у пациенток с микроаденомой гипофиза наряду с общеклиническим наблюдением показана оценка полей зрения 1 раз в триместр. Беременным с макроаденомами рекомендовано наблюдение нейроофтальмолога, исследование полей зрения 1 раз в месяц. При подозрении на рост объемного образования показано проведение МРТ головного мозга (начиная со второго триместра беременности и без контрастного усиления). В плановом порядке после родов всем пациенткам с пролактиномами также необходимо проведение МРТ.

Согласно современным рекомендациям, гиперпролактинемия не является противопоказанием к проведению грудного вскармливания. Его продолжительность, если нет данных за рост объемного образования, также не ограничивается (8).

При подтверждении наступления беременности у пациенток с гиперпролактинемией терапия агонистами дофамина отменяется. Возобновляют терапию только при наличии показаний в виде

признаков прогрессивного роста опухоли. В отношении применения бромокриптина в качестве индуктора беременности у пациенток с гиперпролактинемией накоплен значительный клинический опыт. Здоровье детей, рожденных от этих беременностей, не отличается от среднего в популяции. Ввиду того, что каберголин сравнительно недавно на рынке, до последнего времени не было получено достаточно данных о безопасности его для плода. Пациенткам, получавшим каберголин, за месяц до предполагаемого зачатия рекомендовалось прекратить прием, либо перейти на другие препараты. В настоящее

время получены первые данные о здоровье детей, рожденных от индуцированных каберголином беременностей. Так в исследовании Colao и соавторов 2008 года, был оценен исход 380 таких беременностей, согласно которому ни частота самопроизвольных прерываний, ни патологии новорожденных не превышали популяционные характеристики (11). Также получены данные об использовании каберголина в рамках вспомогательных репродуктивных технологий: на фоне его приема отмечалось уменьшение гемоконцентрации, а также асцита при синдроме гиперстимуляции яичников (5).

Гиперпролактинемический синдром остается одной из наиболее актуальных проблем нейроэндокринологии и эндокринной гинекологии. В арсенале врача присутствуют и современные методы лабораторного и инструментального обследования пациентов, и эффективные методы лечения. Среди всех агонистов дофамина в настоящее время каберголин является наиболее эффективным средством для лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин и мужчин. Тем не менее целый ряд вопросов диагностики и ведения пациентов с гиперпролактинемическим синдромом требует дальнейшего изучения. 

## Литература

1. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // *Consilium-Medicum*. 2001. Т. 3, №11.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004.
3. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Черноголов В.А. Проблемы диагностики гиперпролактинемических состояний // *Consilium-Medicum*. 1999. Т. I, № 2.
4. Abech D.D., Moratelli H.B., Leite S.C., Oliveira M.C. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women // *Gynecol Endocrinol*. 2005. Vol. 21, № 4, 223-236.
5. Álvarez C., Martí-Bonmati L., Novella-Maestre E., Sanz R., Gómez R., Fernández-Sánchez M., Simón C., Pellicer A. Dopamine Agonist Cabergoline Reduces Hemoconcentration and Ascites in Hyperstimulated Women Undergoing Assisted Reproduction // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. Vol. 92, № 8, 2931-2937.
6. Bravo-Topete EG, Mendoza-Hernández F, Cejudo-Alvarez J, Briones-Garduño C. Cabergoline for inhibition of lactation // *Cir Cir*. 2004. Vol. 72 (1), 5-9.
7. Bronstein M.D. Prolactinomas and pregnancy // *Pituitary*. 2005. Vol. 8 (1), 31-8.
8. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J., Abs R., Bonert V., Bronshtein M., Brue T., Cappabianca P., Colao A. Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin Endocrinol*. 2006. № 65, 265-273.
9. Chen BL, Zhang ZH, Liu NB, Huang KS. Prolactin in normal pregnancy and severe pregnancy-induced hypertension // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001. Vol. 26 (1), 67-9.
10. Christin-Maitre S., Delemerb B., Touraine P., Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy // *Annales d'Endocrinologie*. 2007. Vol. 68, 106-112.
11. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008. Vol. 68 (1), 66-71.
12. Colao A., Di Sarno A., Samacchiaro F., Faccioli G., Merola B., Annunziato L., Lombardi G. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergoline Treatment // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. Vol. 83, № 3, 876-883.
13. Corenblum B., Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. // *Fertil Steril*. 1993. Vol. 59 № 3, 671-673.
14. Fahie-Wilson Michael. In Hyperprolactinemia, Testing for Macroprolactin Is Essential. // *Clinical Chemistry*. 2003. № 49, 1434-1436.
15. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. // *Physiological Reviews*. 2000. Vol. 80 (4), 1523-1631.
16. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P., Di Salle F., Rossi F.W., Pivonello R., Di Somma C., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 86, № 6, 5256-5261.
17. Garcia M.M., Kapcala L.P. Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. // *J Endocrinol Invest*. 1995. Vol. 18, № 6, 450-455.
18. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. // *Fertil Steril*. 1979. Vol. 31 (4), 363-72.
19. Gillam M.P., Middler S., Freed D.J., Molitch M.E. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. Vol. 87, № 10, 4447-4451.
20. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998. Vol. 48, № 5, 547-553.
21. Kuppersmith M.J., Rosenberg K., Kleinberg D. Visual loss in pregnant woman with pituitary adenomas. // *Ann of Int Med*. 1994. Vol. 121 (7), 473-477.
22. Luciano A., Sherman B., Chapler F., Hauser K., Wallace R. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study // *Obstet Gynecol*. 1985. Vol. 65, № 4, 506-510.
23. Molitch M.E. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman // *N Engl J Med*. - 1985. - Vol. 312 (21). - P. 1364-1370.
24. Molitch M.E. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients // *Pituitary*. 2005. Vol. 8, № 1, 43-52.
25. Myai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in general population-mass screening by paired assays of serum prolactin // *Clin Endocrinol*. 1986. № 25, 549-554.
26. Ono M., Miki N., Kawamata T., Makino R., Amano K., Seki T., Kubo O., Hori T., Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J Clin Endocrin Metab*. 2008, № 9.
27. Pelkonen R, Nikkilä EA, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982. Vol. 16, № 4, 383-390.
28. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation // *Drugs*. 1995. Vol. 49 (2), 255-79.
29. Suliman A.M., Smith T.P., Gibney J., McKenna T.J. Frequent Misdiagnosis and Mismanagement of Hyperprolactinemic Patients before the Introduction of Macroprolactin Screening: Application of a New Strict Laboratory Definition of Macroprolactinemia // *Clinical Chemistry*. 2003. № 49, 1504-1509.
30. Testa G., Vegetti W., Motta T., Alagna F., Bianchedi D., Carlucci C., Bianchi M., Parazzini F., Crosignani P.G. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients // *Contraception*. 1998. Vol. 58, № 2, 69-73.
31. Touraine P., Deneux C., Plu-Bureau G., Mauvais-Jarvis P., Kuttent F. Hormonal replacement therapy in menopausal women with a history of hyperprolactinemia // *J Endocrinol Invest*. 1998. Vol. 21, № 11, 732-736.
32. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia // *J Endocrinol Invest*. 2003. Vol. 26 (4), 341-346.
33. Verhelst J., Abs R., Maiter D. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. Vol. 84, № 7, 2518-2522.
34. Webster J., Piscitelli G., A. Polli, Ferrari C. I., I. Ismail, Scanlon M. F. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea // *NEJM*. 1994. Vol. 331 (14), 904-909.

И.А. СТРОКОВ,  
В.Б. СОСНИНА,  
Н.Н. ЯХНО,  
К.И. СТРОКОВ,

ММА им. И.М. Сеченова,  
РМАПО, Москва

# Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом

*Подавляющее большинство среди больных сахарным диабетом (СД), распространенность которого в мире неуклонно увеличивается, составляют больные СД 2 типа, то есть люди пожилого возраста. Одновременно в цивилизованных странах в связи с продлением среднего возраста жизни идет неуклонное увеличение числа людей пожилого и старческого возраста, превышая в развитых странах 30% общего населения, и имеются прогнозы, что в этих странах к 2050 году их число достигнет 50% населения. Несомненно, что в не столь отдаленном будущем медицина столкнется с серьезной проблемой лечения пожилых людей, страдающих СД.*

**В** этой связи серьезной медико-социальной проблемой может стать диабетическая энцефалопатия (ДЭ), существование которой некоторыми исследователями ставится под сомнение, а поражение структур головного мозга у больных СД связывается с артериальной гипертонией, атеросклеротическим поражением сосудов и перенесенными инсультами.

Основные механизмы формирования поражения нейронов головного мозга при СД определяются гипергликемией, которая приводит к формированию оксидативного стресса, нарушению функции сосудов микроциркуляторного русла, развитию атеросклероза в магистральных сосудах головного мозга с развитием стеноза и окклюзий, ускорению нейродегенеративных процессов, которые, возможно,

определяют развитие диабетической энцефалопатии. В XXI веке американский ученый Майкл Браунли предложил достаточно стройную теорию биохимических и молекулярных основ возникновения поздних осложнений СД, которая связывает сосудистые и метаболические факторы и ставит на первое место гиперпродукцию одного из основных свободных радикалов – супероксида, в митохондриях (13). В этой связи среди механизмов развития диабетической энцефалопатии особняком находится церебральная атрофия, так как в настоящее время нет ясности о причинах ее формирования. Нельзя исключить, что она обусловлена не только сосудистыми причинами (12), но и нейродегенерацией, наличие которой и ее связь с диабетической энцефалопатией следует еще доказать.

Особое внимание в этой ситуации должно быть обращено на развитие у больных пожилого возраста с СД когнитивных нарушений, которые наряду с эмоциональными нарушениями (депрессия, тревожность) являются одними из характерных и ранних симптомов диабетической энцефалопатии. Снижение когнитивных функций у больных с СД по сравнению со здоровыми людьми впервые выявлено еще в 20-е годы прошлого века, когда W.Miles и H.Root показали нарушение нейропсихологических тестов у больных СД, но до сих пор вопрос о природе этих расстройств остается неясным. В настоящее время не вызывает сомнения, что инсулин принимает непосредственное уча-

стие в обеспечении метаболизма глюкозы в структурах центральной нервной системы. Показано, что рецепторы к инсулину широко представлены на мембранах нейронов головного мозга, причем самая высокая концентрация инсулиновых рецепторов локализуется в гиппокампе. Влияние углеводного обмена на мнестические процессы показано в исследовании, выявившем улучшение памяти после введения глюкозы, что, возможно, связано с тем, что инсулин-стимулированный транспорт глюкозы в нейроны увеличивает активность холинэргических синапсов в центральной нервной системе. В экспериментальных работах на крысах со стрептозотоциновым СД показано нарушение нейропластичности в нейронах гиппокампа в результате нарушения глутаматной нейротрансмиссии из-за снижения плотности NMDA-рецепторов. У крыс с наследственным диабетом (BB-линия) выявлено, что когнитивные нарушения связаны с активацией апоптоза в нейронах гиппокампа и вторичны к недостаточности инсулина и инсулиноподобного фактора роста (20).

Гипогликемия, как и гипергликемия, может принимать участие в развитии диабетической энцефалопатии (17), в основном у больных СД 1 типа, причем механизмы развития поражения нейронов головного мозга в этом случае отличаются от тех, которые обусловлены гипергликемией. В отличие от гипергликемических состояний при гипогликемии тяжесть поражения мозга в острый период прямо зави-

сит от длительности гипогликемии. Вместе с тем, имеется отличие от поражений головного мозга, которые возникают при сосудистых нарушениях (ишемии) или нарушении поступления кислорода к мозгу (гипоксия). При гипогликемии поражение нейрональных церебральных структур развивается не сразу, а через отставленный период различной длительности (brain – damage – free period) (18). Следует отметить, что тяжелые гипогликемии развиваются в основном у больных СД 1 типа, получающих инсулинотерапию. Вместе с тем, в последнее время для достижения целевых цифр гликемии (HbA1C – 6-6,5%) при СД 2 типа все шире используется инсулинотерапия, что значительно увеличивает риск влияния гипогликемий на развитие когнитивных нарушений при СД 2 типа.

При СД 1 типа имеется связь выраженности когнитивных нарушений с длительностью нарушения углеводного обмена. Показано, что при более раннем начале СД 1 типа (раньше 5 лет) когнитивные нарушения более выражены, чем у тех больных, которые заболели СД 1 типа после 5-летнего возраста. Такая зависимость не прослеживается столь отчетливо при СД 2 типа. Показано, что наличие когнитивного дефицита у больных с СД 1 типа прямо зависит от перенесенных тяжелых гипогликемий. При СД 1 и 2 типов наличие эмоциональных нарушений – депрессии и тревожности может ухудшать когнитивные функции, что необходимо учитывать при анализе результатов их изучения. Изучение связи развития когнитивных нарушений с генетическими факторами позволяет думать, что при СД 1 типа определенную роль играет наличие аллеля ε4 гена APOE (15).

Наличие когнитивных нарушений сопровождается изменениями функционального состояния структур головного мозга, выявляемыми при электрофизиологическом тестировании и нейровизуализации. Выявлено удлинение латенции стволовых слуховых и увеличение латентного времени корковых зрительных вызванных потенциалов, а также изменение параметров

«когнитивного» позднего вызванного потенциала P300 (16). При магнитно-резонансной компьютерной томографии у больных СД с когнитивными нарушениями выявляются кортикальная и субкортикальная атрофия, лейкоареоз, а после эпизодов тяжелых гипогликемий характерна находка «молчащих» очагов в белом веществе головного мозга, причем существует обратная корреляция между когнитивными функциями и изменениями вещества головного мозга (14).

При СД 1 типа выявлены нарушения преимущественно в следующих когнитивных сферах: общий интеллект, скорость информационных процессов, психомоторная активность, внимание (объем и длительность), когнитивная пластичность и зрительное восприятие. Сопоставление нарушения когнитивных функций при СД 1 типа и СД 2 типа показывает различие их нарушений: при СД 1 типа в меньшей степени страдают функции обучения и оперативной памяти. Это может быть обусловлено отличиями в патогенезе двух типов СД (степень гипергликемии, уровень содержания инсулина, наличие и выраженность инсулинорезистентности) или тем, что исследование когнитивных функций при СД 2 типа проводится в основном у больных пожилого и старческого возраста, что приводит к наслоению изменений когнитивных функций, связанных с возрастом больных.

Изучение когнитивных функций у больных СД активизировалось в 80-е годы прошлого века, проведено более 25 крупных исследований, посвященных изучению влияния СД на когнитивные функции. В большинстве исследований отмечалось, что нарушение вербальной памяти – основная когнитивная категория, которая является измененной у больных СД по сравнению с людьми того же возраста, не имевших СД (21). В 1996 г. проведено Роттердамское исследование, в котором приняли участие 6330 человек в возрасте 55-99 лет, показавшее, что больные СД имеют в 1,3 раза больший риск развития деменции,

а те из них, которые получали терапию инсулином, – в 3,2 раза. Известно, что болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция чаще встречаются у больных, страдающих СД. Изучение частоты встречаемости СД у больных с различными видами деменций показало, что у больных с болезнью Альцгеймера СД 2 типа выявляется в 0,8% случаев, с сосудистой деменцией – в 11,8% случаев, а в случаях смешанной деменции – в 8,8% случаев.

Возможность применения Церебрелизина у больных СД специально не исследована, но он может быть рассмотрен как препарат для лечения когнитивных нарушений у этой группы пациентов, так как способен уменьшать у больных СД 2 типа когнитивные нарушения, обусловленные сосудистым повреждением головного мозга (связанные с артериальной гипертензией, атеросклерозом мозговых сосудов, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения).

В настоящее время не вызывает сомнения большая частота обнаружения нарушения когнитивных функций у больных СД и их связь с гипергликемией (19). Рассматривая факторы риска развития когнитивных нарушений у больных СД 2 типа необходимо отметить, что, кроме гипергликемии (глюкозотоксичность) и обусловленных ею метаболических механизмов нарушения функции нейронов головного мозга (диабетические комы, активация полиолового пути утилизации глюкозы, оксидативный стресс), существуют и другие дополнительные факторы риска нарушения когнитивных функций у этих больных. К ним относятся артериальная гипертензия, которая может наряду с СД вызывать микроангиопатию в головном мозге; нарушения жирового обмена в виде гиперлипидемии с ранним развитием атеросклероза мозговых сосудов; перенесенные нарушения мозгового кровообращения. В некоторых исследованиях предпринималась попытка исклю-

чить из обследования больных СД типа 2, имеющих дополнительные факторы риска, а также имевших в анамнезе гипогликемические или кетоацидотические комы (9). Показано, что у этой группы больных при длительности СД 2 типа более 10 лет развиваются когнитивные нарушения, выраженность которых не связана с возрастом больных и имеет достоверную корреляцию с длительностью СД. В наибольшей степени по показателям шкалы MMSE (Mini Mental State Examination – Краткая шкала психического статуса) у больных СД 2 типа страдали серийный счет, построение фразы, функция чтения и памяти. В исследовании выявлено, что уровень депрессии и тревожности не влиял на выраженность когнитивных нарушений у этой группы больных СД 2 типа. Исходя из полученных результатов можно предполагать, что СД является независимым фактором нарушения когнитивных функций и развития деменций.

Исследований, посвященных изучению фармакологического лечения когнитивных нарушений при СД 1 и 2 типа, крайне мало, обычно используется стандартный подход к терапии снижения когнитивных функций и применяются те же препараты, которые используются у больных с когнитивными нарушениями без СД. Представление о важной роли гипергликемии в формировании когнитивных нарушений у больных СД требует обеспечения в первую очередь хорошего контроля уровня гликемии с достижением целевых цифр HbA1C 6-6,5%, что удается далеко не всегда. При СД 1 типа следует помнить, что тяжелые или частые гипогликемии,

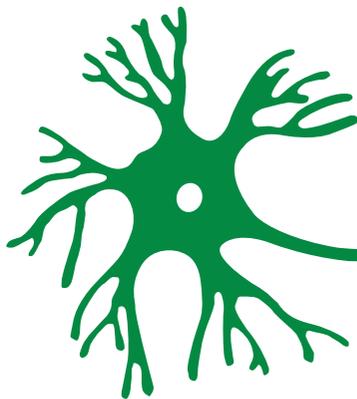
возникающие при назначении этим больным инсулинотерапии, могут оказать более пагубное влияние на когнитивные функции, чем незначительная гипергликемия. Согласно современным представлениям, лечение когнитивных нарушений необходимо начинать как можно раньше, не дожидаясь развития деменции, поэтому целесообразно параллельное с нормализацией углеводного обмена применение фармакологических препаратов, действующих на нейрхимические процессы в головном мозге.

В настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) широко используются для лечения деменций. Использование АХЭ-препаратов базируется на представлениях о роли холинергических влияний на процессы памяти и внимания. При СД нарушение этих процессов показано в экспериментальных исследованиях. Эффективность АХЭ-препаратов (реминил, ривастигмин) доказана в исследованиях больных с легкой и умеренной деменцией при болезни Альцгеймера, при сосудистой и смешанной деменции. Вместе с тем, АХЭ-препараты вызывают целый ряд побочных эффектов, которые лимитируют их широкое применение. В этой связи в последние годы пристальное внимание обращено на Нейромидин (ипидакрин) – препарат, близкий к группе аминопиридинов, который обладает отчетливым и достаточно своеобразным антихолинэстеразным эффектом: одновременное ингибирование ферментов ацетил- и бутирилхолинэстеразы, причем длительность ингибирования АХЭ в нервно-мышечном синапсе составляет в

среднем 20 минут (8). Другим механизмом действия Нейромидина является блокирование калиевых каналов нервной терминали. Это приводит к продлению фазы реполяризации и увеличению входящего ионов  $Ca^{++}$  в пресинаптическую терминаль, что улучшает высвобождение медиаторов, в том числе ацетилхолина, и облегчает передачу возбуждения через синапсы многих типов (8). Нейромидин в ходе экспериментальных исследований показал эффективность в виде повышения способности к обучению и улучшения памяти (8). Препарат используют для лечения нарушений когнитивных функций, в основе которых лежит недостаточность холинергических влияний. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показана эффективность Нейромидина при лечении сенильной деменции альцгеймеровского типа (2) и мультиинфарктной деменции (1). Улучшение когнитивных функций у больных с болезнью Альцгеймера при лечении Нейромидином отметили и другие исследователи (3). В этом году опубликованы результаты лечения 44 больных с сосудистыми умеренными когнитивными нарушениями (19 больных) и деменцией (22 пациента), которым Нейромидин назначался в дозе 40 мг в течение полугода (6). Показано достоверное улучшение когнитивных функций независимо от степени выраженности когнитивного дефекта, причем наиболее выраженная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, абстрактного мышления, конструктивных способностей и общей психической активности. Данные проведенных исследований позволяют рассматривать Нейромидин как препарат для лечения больных с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией при наличии СД.

Экспериментальные данные о том, что гипергликемия сопровождается гибелью корковых нейронов, заставляют рассмотреть вопрос о возможности применения при когнитивных нарушениях у больных СД антагонистов NMDA-рецепторов, которые уменьшают нейротоксичность глутамата. Актив-

**В целом ряде клинических исследований показана целесообразность применения Церебролизина при сосудистых поражениях головного мозга: острых нарушениях мозгового кровообращения, состояниях после перенесенных инсультов, у больных с когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии. Церебролизин оказал благоприятное действие на мозговые функции у больных, перенесших черепно-мозговые травмы. Церебролизин показал свою эффективность при превентивном лечении такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера.**

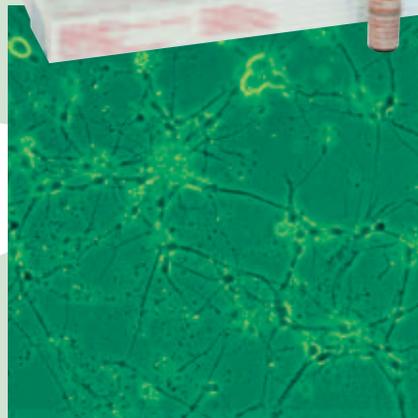


# Церебролизин®

соединяет нейроны

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

ОСНОВА  
ЭФФЕКТИВНОЙ  
ТЕРАПИИ



**Ebewe**  
PHARMA

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ

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

Защита нейронов  
от повреждающих факторов

Образование новых синаптических  
связей, реорганизация работы  
головного мозга

Активное образование нейронов  
из клеток-предшественников

визация глутаматной системы наблюдается как при нейродегенеративных, так и при сосудистых (ишемических) поражениях головного мозга, сочетание которых можно предполагать при наличии СД. Показано нейропротективное действие NMDA-блокаторов при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Вместе с тем, в настоящее время нет данных об эффективности NMDA-блокаторов при когнитивных нарушениях у больных СД, и эта группа препаратов обладает целым рядом нежелательных побочных эффектов.

Важная роль, которую играет в развитии когнитивных нарушений оксидативный стресс и связанная с ним патология микроциркуляторных сосудов головного мозга, делает оправданным применение у больных СД с нарушением когнитивных функций вазоактивных препаратов. Так, изучалось влияние на когнитивные функции у больных СД 2 типа вазоактивного препарата Инстенон, которое показало улучшение ряда когнитивных функций и эмоционального состояния больных (7). Применение антиоксидантов (Милдронат) использовалось в лечение поражений головного мозга при сахарном диабете и показало улучшение состояния у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне СД 2 типа, но улучшения когнитивной функции отмечено не было (11). Из препаратов этой группы наибольшего внимания заслуживает Танакан, который не только улучшает реологические свойства крови и состояние сосудистой стенки, но и уменьшает проявления оксидативного стресса. В целом ряде клинических исследований показана эффективность Танакана при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Развитие когнитивных нарушений при недостаточном обеспечении мозговой ткани кислородом в случаях сердечно-сосудистой и легочной патологии, близких по выраженности к наблюдаемым у больных СД, позволило провести пилотное исследование оценки эффективности антигипоксанта Актовегин при нарушениях когнитивной функции в больных СД 2 типа (9).

Выбор препарата обусловлен тем, что Актовегин не только улучшает поступление в клетки кислорода, но и способствует лучшей утилизации глюкозы. В 2008 г. проведено другое пилотное исследование эффективности 3-месячного курса лечения таблетками Актовегина в дозе 1200 мг в день при когнитивных нарушениях у 60 больных СД 2, в котором в отличие от первого исследования для оценки когнитивных нарушений использовался широкий диапазон нейропсихологических тестов (23). Показано, что Актовегин оказывает положительное влияние на когнитивные функции больных диабетом с синдромом умеренных когнитивных нарушений, улучшая концентрацию внимания, объем кратковременной памяти, зрительно-моторную координацию и регуляцию психической деятельности, что в целом обеспечивает улучшение общей активности и социальной адаптации у больных СД. Таким образом, имеются перспективы применения Актовегина у больных СД с когнитивными нарушениями, но необходимо провести контролируемое исследование с этим препаратом у больных СД с когнитивными нарушениями для подтверждения его эффективности.

Известна способность дофаминергических препаратов улучшать когнитивные функции, что связано с формированием в пожилом возрасте дофаминергической недостаточности. Показано, что Проноран способен уменьшать умеренные когнитивные нарушения (5). Исследований об эффективности дофаминергических препаратов при когнитивных нарушениях явно недостаточно, и вопрос о целесообразности их применения, особенно у больных СД, остается открытым.

В терапии когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, а также в постинсультный период и после черепно-мозговых травм широко применяется пептидергический препарат Церебролизин. Он состоит из низкомолекулярных пептидов и аминокислот, а также содержит небольшие количества нейротрофических факторов. В этой связи он

используется для лечения обширного круга ишемических, нейродегенеративных и других форм поражения головного мозга (27). Известно, что Церебролизин оказывает неспецифическое полимодальное действие на метаболические процессы в нейрональных структурах головного мозга, уменьшая процессы апоптоза.

В эксперименте показано, что Церебролизин уменьшает отложение А-бета-амилоида во фронтальной коре у трансгенных мышей с экспрессией мутантного человеческого амилоидного белка и таким образом оказывает несомненный нейропротективный эффект (26). Церебролизин способен предохранять от гибели мотонейроны спинного мозга после отрыва спинальных корешков, что было продемонстрировано в эксперименте на крысах (28). Этот эффект подчеркивает факт, что Церебролизин эффективно действует как нейропротекторный препарат не только на нейроны головного мозга, но и на другие структуры нервной системы.

В целом ряде клинических исследований показана целесообразность применения Церебролизина при сосудистых поражениях головного мозга: острых нарушениях мозгового кровообращения (33), состояниях после перенесенных инсультов (32), у больных с когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии (31). Церебролизин оказал благоприятное действие на мозговые функции у больных, перенесших черепно-мозговые травмы (34). Церебролизин показал свою эффективность при превентивном лечении такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера, когда он назначался больным с умеренными когнитивными нарушениями амнестического типа в виде периодических курсов каждые полгода в течение 2 лет (30). В рамках контролируемого исследования группе из 109 больных с болезнью Альцгеймера, имевших счет по шкале MMSE менее 20 баллов, проводили инфузии Церебролизина или плацебо. Церебролизин вводили внутривенно

в дозе 30 мл в течение 5 дней, после чего наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций, психической и повседневной активности, по сравнению с группой плацебо. Этот эффект сохранялся и после обследования пациентов на 28 неделе исследования, то есть через длительный период времени после окончания курса лечения (24). Близкие данные получены в плацебо-контролируемом исследовании больных с БА, имевших счет по шкале MMSE от 14 до 25 баллов, у которых эффект инфузий Церебролизина на когнитивные функции сохранялся 18 недель (25).

Возможность применения Церебролизина у больных СД специально не исследована, но он может быть рассмотрен как препарат для лечения когнитивных нарушений у

этой группы пациентов, так как способен уменьшать у больных СД 2 типа когнитивные нарушения, обусловленные сосудистым повреждением головного мозга (связанные с артериальной гипертензией, атеросклерозом мозговых сосудов, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения). Во всяком случае назначение препарата, уменьшающего церебральную гипоксию оказалось наиболее эффективным в группе больных СД с когнитивными нарушениями, которые имели дополнительно к СД и клинически значимые сердечно-сосудистые факторы риска (23).

Возможно, что Церебролизин способен действовать на специфические механизмы поражения нейронов головного мозга, связанные с гипергликемией и гипогликемией.

Так, в эксперименте показано, что Церебролизин уменьшает оксидативный стресс, возникающий при гипогликемии в головном мозге, по такому показателю, как содержание промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (29).

Таким образом, в настоящее время в арсенале современного врача имеется достаточно много путей фармакологического воздействия с целью коррекции нарушения когнитивных функций у больных СД. Это может быть монотерапия каким-то отдельным препаратом, а может быть их сочетанное применение в связи с тем, что в этом случае будет обеспечено действие на различные нейрохимические механизмы формирования когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. 

## Литература

1. Букатина Е.Е., Смирнов О.Р., Григорьева И.В. Эффективность нейромидина при мультиинфарктной деменции // Социальная и клиническая психиатрия. 1992. Т. 2, вып. 2, 126-133.
2. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Сокольчик Е.И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа. 1991; № 9, 53-58.
3. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера // М.. Пульс. 2003; 109-115.
4. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Журнал современной медицины. 2003; № 2, 3-5.
5. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврологический журнал. 2004; № 2, 30-35.
6. Головкина М.С., Захаров В.В., Лифшиц М.Ю. и др. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений различной выраженности // Журнал неврологии и психиатрии. 2007; № 9.
7. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение // Неврологический журнал. 2001; № 3, 35-37.
8. Лаврецкая Э.Ф. Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной системы // М., Медэкспорт. 1989; 40.
9. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности актовегина // Русский медицинский журнал. 2005; № 6, 302-304.
10. Строков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. и др. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2007; № 6.
11. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2005; № 12, 66-69.
12. Шпрах В.В., Фалилеева Л.А., Акулова Е.М. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных сахарным диабетом // Неврологический журнал. 1998; № 6, 32-34.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001. Vol. 414, 813-820.
14. Ferguson S.C., Blane A., Wardlaw J. et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, 1431-1437.
15. Ferguson S.C., Deary I.J., Evans J.C. et al. Apolipoprotein-E influences aspects of intellectual ability in type 1 diabetes // Diabetes. 2003. Vol. 52, 145-148.
16. Frier B.M. Hypoglycemia and cognitive function in diabetes // Int J Clin Pract. 2001. Vol. 123, 30-37.
17. Hannonen R., Tupola S., Ahonen T. et al. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycemia // Dev Med Child Neurol. 2003. Vol. 45, 262-268.
18. Hershey T., Perantie D.C., Warren S.L. et al. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, 2372-2377.
19. Sinclair A.J., Girling A.J., Bayer A.J. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services // Diabetes Res Clin Pract. 2000. Vol. 50, 203-212.
20. Sima A.A., Li Z.G. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats // Diabetes. 2005. Vol. 54, 1497-14505.
21. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia // Diabet Med. 1999. Vol. 16, 93-112.
22. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // Acta diabetologica. 2003. Vol. 40, 375-379.
23. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2008; № 5, 39-43.
24. Ruether E., Alvarez X.A., Rainer M. et al. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin // J Neural Transm Suppl. 2002. Vol. 62, 265-275.
25. Muresanu D.F., Rainer M., Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysine // J Neural Transm Suppl. 2002. Vol. 62, 277-285.
26. Rockenstein E., Mallory M., Mante M. et al. Effect of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in transgenic model of Alzheimer's disease // J Neural Transm Suppl. 2002. Vol. 62, 327-336.
27. Гомозков О.А. Апоптоз в нейрональных структурах и роль нейротрофических факторов роста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002, приложение 7, 17-21.
28. Haninec P., Houstava L., Stejskal L et al. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell death by intratecal administration of IGF-I and Cerebrolysin // Ann Anat. 2003. Vol. 185, 233-238.
29. Patockova J., Kršiak M., Marhol P. et al. Cerebrolysin inhibits lipid peroxidation induced by insulin hypoglycemia in the brain and heart of mice // Physiol Res. 2003. Vol. 52, 455-460.
30. Гаврилова С.И., Федорова Л.Б., Колыхалов Н.М. Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Косакова. 2008; № 8, 24-28.
31. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Влияние церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (клинико-электрофизиологическое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Косакова. 2007; № 5, 32-38.
32. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Белоусов Н.А. и другие. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 2007; № 10, 26-33.
33. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А. и другие. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; приложение 16, 41-45.
34. Wong G.K., Zhu X.L., Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study // Acta Neurochir. 2005. Vol. 95, 59-60.

# Новый эффективный подход к лечению ожирения и сопутствующих патологических состояний

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

*В XXI веке у мировой медицинской общественности возросла тревога по поводу неуклонного роста ожирения – мощного предиктора сахарного диабета, характеризующегося грозными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Помимо сахарного диабета, особую тревогу вызывает неуклонный рост артериальной гипертензии у лиц с ожирением.*

**П**атогенетической основой многих сопряженных с ожирением состояний является феномен инсулинорезистентности. G. Reaven (1987 г.) описал так называемый «метаболический синдром» (синдром X, синдром инсулинорезистентности). Он включил в него тетраду признаков вестернизации: ИБС, НТГ/СД 2 типа, артериальную гипертензию и дислипидемию с развитием гипертриглицеридемии. Гиподинамия, ожирение (особенно абдоминальное), чрезмерное потребление насыщенных жиров, неуклонный рост распространения сахарного диабета и артериальной гипертензии способствуют увеличению числа больных с метаболическим синдромом в популяции. У пациентов с метаболическим синдромом достоверно выше риск развития атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В этом контексте профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы, уменьшение числа тяжелых последствий атеросклероза (острых инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и т.д.), снижение инвалидизации и смертности

от сердечно-сосудистых заболеваний являются актуальной медико-социальной задачей.

Важнейшим маркером метаболического синдрома является висцеральное ожирение. Жировая ткань относится к инсулинчувствительным тканям и активно участвует в реализации функциональной активности многих гормонов. Висцеральная жировая ткань непосредственно сообщается с портальной системой, адипоциты на ее плазматической мембране имеют высокую плотность  $\beta$ -3-адренорецепторов и низкую плотность инсулиновых рецепторов, чем обусловлены липолитические процессы в ней.

Большинство лиц с резко выраженным ожирением составляют женщины. Как известно, для количественной оценки ожирения применяется антропометрический параметр – индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как масса тела индивидуума (кг), деленная на его рост (м), возведенный в квадрат. Лица с нормальным весом имеют ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, с избыточным – до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, а при ожирении ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>. Для оценки регионарного расположения жировой клетчатки предложено вычислять отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Многочисленные исследования показали, что андронидный тип ожирения, независимо от этнической принадлежности, ассоциируется с большей степенью инсулинорезистентности, развитием атеросклероза и артериальной гипертензии, т.е. локализация жировой ткани является независимым фактором,

влияющим на степень чувствительности к инсулину и метаболический профиль.

В 1962 г. J. Neel выдвинул теорию так называемого «экономного генотипа», согласно которой инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, обеспечивающие накопление жира при достаточном поступлении пищи и рациональное использование энергии во время голодания, были закреплены генетически, поскольку это состояние обеспечивало преимущества в выживании людей. Однако, следует отметить, что генетическая предрасположенность имеет важное, хотя и не решающее значение в развитии клинических проявлений метаболического синдрома.

В соответствии с последними рекомендациями Международной диабетологической ассоциации лечение метаболического синдрома (МС), как важного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), должно носить комплексный характер.

Наиболее эффективными способами лечения МС являются: умеренное снижение массы тела, постоянные физические упражнения, рациональное питание, отказ от курения. То есть стратегия по похудению диктует комбинированный подход, включающий диету, повышенную физическую деятельность, поведенческую терапию, медикаментозное лечение и, в чрезвычайных случаях, хирургическое вмешательство.

Обязательным условием успешного лечения пациентов с метаболическим синдромом являются мероприятия по изменению образа

жизни, направленные на снижение массы тела. Снижение массы тела на 10-15% от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности клеток к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, снижению артериального давления.

Учитывая, что немедикаментозные подходы, в частности ЛФК, оказываются невыполнимыми для большинства пациентов, определенный интерес представляет использование в лечении этих больных препаратов, способствующих снижению массы тела, и препаратов, восстанавливающих чувствительность тканей к инсулину.

Хотя популярность пищевых добавок, предназначенных для снижения веса, в последние годы значительно возросла, их терапев-

тическая эффективность во многих случаях вызывает неуверенность. Некоторые поставщики средств, предназначенных для снижения веса, склонны чрезмерно, без достаточных оснований преувеличивать полезность пищевых добавок. В то же время многие врачи отказываются полагать, что растительные продукты для потери веса имеют терапевтическую ценность. Однако, БАДы, содержащие блокаторы крахмала – среди потенциально полезных добавок для восстановления нормальных пропорций тела, потому что повышенное потребление углеводов часто лежит в основе ожирения. Теоретически, блокаторы сложных углеводов могут способствовать потере веса, угнетая и/или замедляя расщепление сложных углеводов и, таким образом, уменьшая пищеварительную ценность полученных от углеводов калорий. Кроме того, они благоприятно влияют на показатели инсули-

на и глюкозы.

Для ускорения снижения массы тела, улучшения показателей липидного и углеводного обмена применяется препарат «Блокатор калорий Фаза2». Это экстракт белой фасоли *Phaseolus vulgaris*, обладающий уникальной способностью блокировать действие пищеварительного фермента  $\alpha$ -амилазы и представляющий собой таблетки по 0,44 г, содержащие субстанцию Фаза2 / Phase2® (экстракт семян фасоли) – 250 мг и вспомогательные компоненты: фибрегам (растворимые пищевые волокна) – 190 мг.

Оказывая тормозящее влияние на амилазу желудочно-кишечного тракта, препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию пищевых углеводов. Доказано также, что на фоне применения препарата «Блокатор калорий Фаза2» уменьшается масса висцерально-абдоминального жира, уровень общего холесте-



# Блокатор калорий

# ФАЗА 2

**Рекомендуется в качестве дополнительного источника ингибитора  $\alpha$ -амилазы - фазеоламина.**

Фаза 2 – растительный ингибитор  $\alpha$ -амилазы, пищеварительного фермента, отвечающего в организме человека за усвоение сложных углеводов из пищи. Блокирование этого пищеварительного фермента предотвращает расщепление сложных углеводов, и они не всасываются в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, организм не получает калорий, «заложенных» в этих сложных углеводах. (Напомним, что сложные углеводы, как правило, составляют от 25 до 55% ежедневного пищевого рациона.)

**В клинических исследованиях эффективности и безопасности «Блокатора калорий Фаза 2», было показано, что применение препарата способствует снижению:**

-  массы висцерально-абдоминального жира;
-  уровня общего холестерина и ХС ЛПНП;
-  инсулинорезистентности;
-  постприандиальной гликемии.

**«Блокатор калорий Фаза 2» позволяет заблокировать потребление организмом части калорий от сложных углеводов. Это помогает:**

-  уменьшить калорийность потребляемой пищи;
-  облегчить соблюдение диет для уменьшения массы тела;
-  способствует снижению веса тела без изменения рациона питания.



# Phase 2

**Таблица 1. Исходные и заключительные антропометрические показатели на фоне лечения препаратом «Блокатор калорий Фаза2»**

Параметры	ФАЗА 2		ПЛАЦЕБО		P
	До лечения	30 день после лечения	До лечения	30 день после лечения	
Масса тела (кг)	74,1 ± 2,1	71,2 ± 2,0*	73,4 ± 2,4	73,2 ± 2,4	нд
Жировая масса (кг)	23,0 ± 0,8	20,6 ± 0,7*	22,0 ± 0,8	21,8 ± 0,8	нд
Тощая масса (кг)	50,6 ± 2,0	51,2 ± 2,0	51,5 ± 2,0	51,3 ± 2,0	нд
ОТ (см)	85,3 ± 1,8	82,5 ± 1,7*	87,4 ± 3,1	87,0 ± 3,1	нд
ОБ (см)	106,4 ± 1,4	104,9 ± 1,4*	106,5 ± 1,5	106,4 ± 1,4	нд
ОПБ**	65,4 ± 1,5	64,9 ± 1,5*	65,9 ± 1,7	65,7 ± 1,7	нд

\*P < 0,001. \*\*ОПБ – окружность правого бедра

**Таблица 2. Динамика постпрандиальной гликемии у больных СД 2 типа после потребления пшеничного хлеба с включением БАД «Блокатор калорий Фаза2» и пшеничного хлеба (контроль) (M + m)**

Временные интервалы	Уровень гликемии, ммоль/л	
	Пшеничный хлеб с включением БАД к пище «Блокатор калорий Фаза2»	Пшеничный хлеб (контроль)
Натощак	6,63 ± 0,24	6,60 ± 0,30
Через 30 мин после нагрузки	9,10 ± 0,31	9,33 ± 0,54
% от исходного уровня	37,8	40,9
Через 60 мин после нагрузки	11,0 ± 0,42	11,94 ± 0,96
% от исходного уровня	66,7	80,3
Через 120 мин после нагрузки	9,03 ± 0,87	9,12 ± 0,84
% от исходного уровня	36,4	37,9
Через 180 мин после нагрузки	6,58 ± 0,37	6,93 ± 0,55
% от исходного уровня	- 0,75	4,5

на и ХС ЛПНП, диастолического АД, улучшается чувствительность тканей к инсулину. Фермент  $\alpha$ -амилаза отвечает в организме человека за расщепление сложных углеводов из пищи (крахмалов) на простые сахара, которые затем всасываются в кровь в тонком кишечнике. Заметим: сложные углеводы, не расщепленные  $\alpha$ -амилазой, не усваиваются организмом, и, таким образом, блокирование  $\alpha$ -амилазы предотвращает переваривание сложных углеводов в желудочно-кишечном тракте. Это значит, что организм не получит тех калорий, которые «заложены» в этих сложных углеводах. Большинство нормально питающихся людей получают около 25-55% суточного потребления калорий именно от сложных углеводов. По данным исследований, Фаза2 (Phase2®) позволяет заблокировать до 75% получаемых от сложных углеводов калорий. В результате уменьшается ежедневное усвоение калорий, что способствует снижению веса.

Следует учитывать, что более одного миллиарда взрослых во всем мире имеют избыточный вес и, соответственно, находятся в группе высокого риска по развитию

сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и других хронических патологий. Многие полагают, что использование диетических рекомендаций может помочь в борьбе против тучности. Так называемые «блокаторы сложных углеводов» перечислены среди средств для потери веса. Теоретически, они могут обеспечить потерю веса, ингибируя расщепление сложных углеводов и таким образом уменьшая или, по крайней мере, замедляя их всасывание в пищеварительном тракте, тем самым снижая калории, полученные от приема углеводов.

Независимое исследование эффективности и безопасности БАД «Блокатор калорий Фаза2» проводилось итальянским НИИ по фармацевтическим разработкам и обслуживанию (Милан). В исследовании участвовали 82 мужчин и женщин в возрасте от 20 до 45 лет, имевшие избыточный вес тела, превышающий норму на 5-15 кг. 60 пациентов из 82 были рандомизированы в исследование. В течение двух недель перед рандомизацией пациенты получали только плацебо. В период исследования пациенты совершали 3 визита: на 10, 20 и 30 день приема препарата.

Исследование отвечало всем требованиям доказательной медицины, ибо было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым в соответствии с Хельсинской Декларацией. В качестве плацебо использовалась таблетка 800 мг (Blokcal 1600301), содержащая, прежде всего, микрокристаллическую целлюлозу и мальтодекстрин (45% каждого). Другие компоненты включали относительно небольшие количества (~3%) молочного чертополоха, какао, кремниевое диоксида, стеарата магния, и куркуму, как красящее средство.

В течение 30 дней один раз в день перед приемом пищи, богатой сложными углеводами, пациенты принимали 500 мг Фаза2. При этом участники исследования сохраняли свой обычный режим питания. Такой прием Фаза2 приводил к снижению веса в среднем на 2,9 кг. Причем потеря веса происходила в основном за счет снижения жировой массы тела (на 10,5%), без значительных изменений в тощей (мышечной) массе тела. Фаза2 эффективно блокировала усвоение калорий из сложных углеводов, что способствовало легкому, сбалансированному снижению веса с уменьшением толщины жировой прослойки и уменьшением окружности талии и бедер.

У всех пациентов измерялись жировая и общая масса тела. Количество жировой ткани в организме определяли методом измерения биоэлектрической сопротивляемости тканей. Окружность талии, бедер и правого бедра измеряли, используя стандартную неподдающуюся растягиванию гибкую ленту.

Чтобы минимизировать различия в оценке пациентов, они были стратифицированы в две группы, сопоставимые по количеству включенных лиц, возрасту, полу и типу распределения жира. Один пациент из группы плацебо выбыл из исследования по необъясненным причинам.

В таблице 1 представлены результаты обследования в обеих группах до начала исследования и после 30-дневного лечения.

Как видно из таблицы 1, в группе Фаза2 по сравнению с группой плацебо были получены достоверные

различия по всем исследуемым параметрам, позволяющие заключить, что полученный из *Phaseolus vulgaris* препарат способствует существенному снижению массы тела и предупреждает повторный набор веса.

В НИИ питания Российской академии медицинских наук в 2008 г. была проведена оценка послепищевой (постпрандиальной) гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при потреблении биологически активной добавки «Блокатор калорий Фаза2» (Х.Х. Шарифетдинов, И.А. Алексева).

Исследование проведено на 15 пациентах с СД 2 типа (женщины и мужчины) в возрасте от 40 до 69 лет, в стадии субкомпенсации углеводного обмена, находящихся на стандартной диетотерапии, имеющих сопутствующие заболевания и не требующих интенсивной фармакотерапии. Все больные имели ожирение I-III степени. Индекс массы тела в среднем по группе составил  $38,3 \pm 1,8 \text{ кг/м}^2$ . На момент первичного обследования уровень гликемии натощак в венозной крови в среднем по группе составил  $8,3 \pm 0,5 \text{ ммоль/л}$ , в капиллярной крови –  $7,0 \pm 0,4 \text{ ммоль/л}$ . В процессе исследования больные не принимали пероральные сахароснижающие и другие лекарственные препараты.

Расчет площадей под гликемическими кривыми, полученными в процессе исследования, проводили по общепринятой методике с использованием следующих формул:  $[(A + B/2) \times t] + [(B + C) \times T/2]$  или  $[(A + B/2) \times t] + [(B + C) \times T/2] + [(C + D) \times T/2]$  – если последняя точка гликемии (120 и 180 мин.) располагалась выше базального уровня;

$[(A + B/2) \times t] + (B^2 \times T)/[2 \times (B + C)]$  или  $[(A + B/2) \times t] + [(B + C) \times T/2] +$

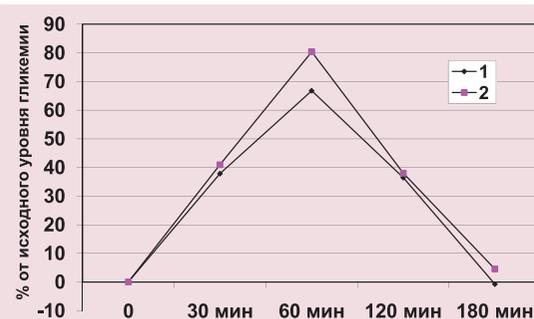
$(C^2 \times T)/[2 \times (C + D)]$  – если последняя точка гликемии (120 и 180 мин.) располагалась ниже базального уровня.

A, B, C, D – прирост глюкозы крови, то есть разница между ее базальным уровнем и содержанием в исследованные промежутки времени (t, T). На основании полученных данных рассчитывался гликемический индекс (ГИ) пшеничного хлеба с добавлением к пище 2-х таблеток БАД «Блокатор калорий Фаза2».

Все больные хорошо перенесли включение в стандартную углеводную нагрузку БАД. Побочных эффектов в процессе исследования отмечено не было. Результаты исследования постпрандиальной гликемии у больных СД 2 типа после потребления пшеничного хлеба с включением в пищу «Блокатора калорий Фаза2» и после стандартной углеводной нагрузки (пшеничный хлеб, 50 г углеводов) представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Из таблицы 2 и рисунка 1 видно, что включение 2-х таблеток «Блокатора калорий Фаза2» в стандартную углеводную нагрузку пшеничным хлебом (50 г углеводов) сопровождалось тенденцией к меньшему повышению уровня глюкозы в капиллярной крови через 30 и 60 минут после нагрузки по сравнению с потреблением пшеничного хлеба. Через 180 минут уровень постпрандиальной гликемии снизился до исходных значений при потреблении пшеничного хлеба с добавлением «Блокатора калорий Фаза2».

Площадь под гликемической кривой после потребления пшеничного хлеба с добавлением к пище 2 таблеток «Блокатора калорий Фаза2» была достоверно меньше, чем при потреблении только пшеничного



**Рисунок 1. Изменение постпрандиальной гликемии (в % от исходного уровня) у больных СД 2 типа после потребления пшеничного хлеба с добавлением к пище БАД «Блокатор калорий Фаза2» и после потребления пшеничного хлеба (контроль)**

1 – пшеничный хлеб с добавлением «Блокатора калорий Фаза2»  
2 – пшеничный хлеб (контроль)

хлеба ( $430,3 \pm 61,3 \text{ ммоль/л} \times \text{мин}$ . против  $576,2 \pm 78,9 \text{ ммоль/л} \times \text{мин}$ .,  $p < 0,05$ ). На основании полученных данных был рассчитан ГИ пшеничного хлеба с добавлением к пище 2 таблеток «Блокатора калорий Фаза2», составивший 74,7%.

Таким образом, можно сделать вывод, что «Блокатор калорий Фаза2» способствует эффективному уменьшению веса, прием препарата приводит к снижению постпрандиальной гликемии через 30 и 60 минут после углеводной нагрузки и статистически значимому снижению площади под гликемической кривой. «Блокатор калорий Фаза2» во всех исследованиях продемонстрировал, помимо высокой эффективности, также безопасность и хорошую переносимость. Осложнений и побочных явлений отмечено не было. Все это позволяет рекомендовать БАД «Блокатор калорий Фаза2» в качестве эффективной добавки к основным программам терапии для пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом 2 типа.

## Литература

- Frels J.M., Rupnow J.H. Purification and partial characterization of two alpha-amylase inhibitors from black bean (*Phaseolus vulgaris*) // J Food Biochem. 1984. 1: 385–401.
- Gibbs B., Alli I. Characterization of a purified alpha-amylase inhibitor from white kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) // Food Research International. 1998/31: 217–225.
- Hansawasdi C., Kawabata J., Kasai T. Alpha-amylase inhibitors from roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn) tea // Biosci Biotechnol Biochem. 2000. 64: 1041–1043.
- Hansawadi C., Kawabata J., Kasai T. Hibiscus acid as an inhibitor of starch digestion in the Caco-2 cell model system // Biosci Biotechnol Biochem. 2001. 65: 2087–2089.
- Santimone Mio, Koukiekolo Rio, Moreau Y, Le Berre Vio, Rouge Pio, Marchis-Mouren Gio, Desseaux V. Porcine pancreatic alpha-amylase inhibition by the kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) inhibitor (Alpha-All) and structural changes in the alpha-amylase inhibitor complex // Biochim Biophys Acta. 2004. 1696: 181–190.
- Udani J., Hardy M., Madsen D.C. Blocking carbohydrate absorption and weight loss: a clinical trial using Phase 2 brand proprietary fractionated white bean extract // Altern Med Rev. 2004. 9: 63–69.
- Higgins J.A., Higbee D.R., Donahoo W.T., Brown I.L., Bell M.L., Bessesen D.H. Resistant starch consumption promotes lipid oxidation // Nutrition and Metabolism. 2004. 1: 8.
- Evans G.W. The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans // Int J Biosocial Med Res. 1989. 11: 163–180.
- Vincent J.B. The potential value and toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent and muscle development agent // Sports Med. 2003. 33: 213–230.
- Golay A., Schneider H., Temler E., Felber J.P. Effect of trestatin, an amylase inhibitor, incorporated into bread, on glycemic responses in normal and diabetic patients // Am.J.Clin.Nutr. 1991. Vol. 53, 61–65.

# Изменения костного ремоделирования и эффективность предотвращения переломов на фоне интермиттирующего приема бисфосфонатов

С. ПАПАПУЛОС,  
Р. ШИММЕР

Ann Rheum Dis 2007;  
66:853-858

*Бисфосфонаты (БФ) снижают скорость костной резорбции и костного ремоделирования и при ежедневном приеме уменьшают риск переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом. При назначении БФ с длительными интервалами между приемами профилактического эффекта в отношении переломов в основном не наблюдалось. Это может быть связано с различными вариантами изменения костного ремоделирования.*

**Д**ля оценки корреляции между приемом БФ в интермиттирующем режиме, изменениями костной резорбции и риска переломов были проанализированы данные рандомизированных клинических исследований ибандроната – бисфосфоната, назначавшегося женщинам с остеопорозом перорально или внутривенно в различных дозировках и с различными интервалами между введением доз. Полученные результаты свидетельствуют о том, что величина снижения риска переломов определяется степенью подавления скорости костной резорбции в конце интервала между приемами, а не характером ее коле-

бания после приема БФ, при условии что эти колебания происходят в пределах значений, нормальных для пременопаузальных женщин. Кроме того, для обеспечения эффективности интермиттирующих режимов приема БФ удлинение периода между приемами препарата должно быть компенсировано более высокой кумулятивной дозой.

Бисфосфонаты широко используются для лечения постменопаузального остеопороза. При ежедневном приеме они подавляют костную резорбцию и метаболизм костной ткани, увеличивают минеральную плотность кости (МПК), поддерживают или улучшают структуру и качество кости, благодаря чему снижают риск переломов (1-19). Однако ежедневный прием азотсодержащих бисфосфонатов неудобен в связи с необходимостью строгого соблюдения инструкций по приему препаратов; кроме того, возможно развитие неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти обстоятельства ухудшают приверженность лечению и способны снижать терапевтическую эффективность бисфосфонатов (20, 21). Для преодоления этих проблем была создана более удобная

форма для еженедельного приема, которая представляла собой семь суточных доз препарата (22, 23), что сопровождалось улучшением приверженности лечению (24, 25). Меньшая частота приема препарата оказалась привлекательной для пациентов (26-28). Однако более ранние попытки назначения бисфосфонатов с частотой менее одного раза в неделю не увенчались успехом в отношении снижения риска переломов у пациентов с остеопорозом (29-31). Для детального изучения механизмов снижения риска переломов при приеме бисфосфонатов с продленным междозовым интервалом необходимо было выявить факторы влияния бисфосфонатов на цикл костного ремоделирования.

## КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Скелет обновляется на протяжении всей жизни человека: имеются данные о том, что в процессе ремоделирования скелет полностью обновляется каждые 10 лет (32). Это происходит в строгой последовательности при участии временных анатомических структур, которые называются «базисными многоклеточными единицами» (БМЕ). Каждая БМЕ состоит из группы остеокластов и группы остеобластов, которые располагаются в передней и задней частях данной структуры соответственно, и поддерживается кровеносными сосудами, нервами и соединительной тканью. Остеокласты резорбируют костную ткань, а остеобласты подходят к резорбированному участку и формируют новый матрикс, который затем минерализуется; этот процесс называет-

**При остеопорозе удлиненный жизненный цикл остеокластов и укороченный жизненный цикл остеобластов ведет к нарушению баланса между резорбцией и формированием новой кости. Данный дисбаланс выражается в преобладании костной резорбции, что сопровождается потерей костной массы и нарушением костной архитектоники. В итоге указанные изменения приводят к увеличению хрупкости кости.**

ся «сопряжение». Жизненные циклы остеокластов и остеобластов различаются: остеокласт живет приблизительно 2 недели, а остеобласт – 3 месяца. Для поддержания костного гомеостаза очень важным является баланс между пулом новых клеток и продолжительностью их жизни, а при заболеваниях костей он нарушается. При остеопорозе удлинённый жизненный цикл остеокластов и укороченный жизненный цикл остеобластов ведет к нарушению баланса между резорбцией и формированием новой кости. Данный дисбаланс выражается в преобладании костной резорбции, что сопровождается потерей костной массы и нарушением костной архитектуры. В итоге указанные изменения приводят к увеличению хрупкости кости.

В клинической практике костная резорбция и формирование новой кости можно оценить путем определения содержания продуктов деградации коллагена I типа и остеобластов соответственно. Широко используются такие чувствительные маркеры костной резорбции, как уровень N- и C- телопептидов  $\alpha$ -цепи коллагена I типа (NTX и CTX), маркерами же формирования костной ткани являются активность костного изофермента щелочной фосфатазы (киЩФ), уровень остеокальцина и N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP).

### **ЕЖЕДНЕВНЫЙ ПРИЕМ БИСФОСФОНАТОВ И КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ**

Важнейшим фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костной резорбции. Бисфосфонаты захватываются костью преимущественно в активных участках, где они прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита костной ткани. В процессе резорбции они высвобождаются из минеральной части кости, захватываются остеокластами, при этом активность этих клеток подавляется посредством хорошо изученных внутриклеточных механизмов (33, 34). В дальнейшем бисфосфонаты имплантируются в костную ткань и остаются в ней в течение длительного времени (35). Благодаря тому

что процессы резорбции и формирования кости сопряжены друг с другом, при приеме бисфосфонатов обновление кости также замедляется. Однако это происходит медленнее, и через 3-6 месяцев после начала лечения процессы ремоделирования протекают с меньшей скоростью. Указанные фармакологические эффекты были неоднократно подтверждены в ходе клинических исследований. Например, при ежедневном приеме бисфосфонатов для лечения остеопороза наблюдается снижение маркеров костной резорбции до пременопаузальных значений, которое достигает максимума через 3 месяца и в дальнейшем поддерживается на этом уровне. Данный эффект был продемонстрирован на примере ежедневного приема алендроната, ибандроната, памидроната и ризедроната продолжительностью до 10 лет (12, 36-38), при этом накопление бисфосфонатов в костях не ассоциировалось с отрицательным кумулятивным эффектом на ремоделирование кости.

Подавление резорбции кости под действием бисфосфонатов приводит к сокращению площади ремоделирования, уменьшению порозности кортикальной пластинки и увеличению вторичной минерализации кости, причем все это сопровождается повышением минеральной плотности кости (МПК). Кроме того, под влиянием бисфосфонатов сохраняется целостность костных трабекул и предотвращается их перфорация. На основании метаанализа результатов клинических исследований (39) было высказано предположение о том, что снижение скорости костного ремоделирования является важным компонентом эффекта бисфосфонатов в отношении предотвращения переломов. Это было доказано на примере алендроната и ризедроната путем анализа индивидуальных данных пациентов, участвовавших в интервенционном исследовании переломов (Fracture Intervention Trial; FIT) и исследовании эффективности терапии ризедронатом в отношении позвоночных переломов (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy; VERT) (40, 41).

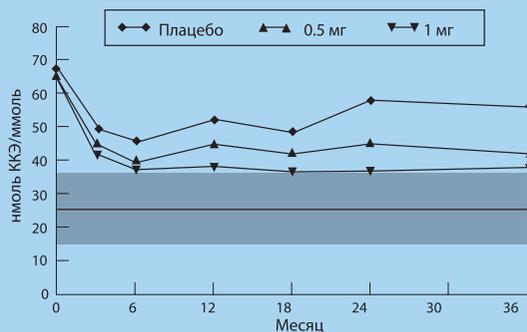
### **ДОЗИРОВАНИЕ БИСФОСФОНАТОВ ПРИ ИХ ПРИЕМЕ С ПРОДЛЕННЫМ ИНТЕРВАЛОМ МЕЖДУ ВВЕДЕНИЕМ ДОЗ**

На эффективность и продолжительность действия бисфосфонатов при их назначении с большим интервалом между приемами могут влиять несколько факторов. К ним относятся исходная скорость костного метаболизма, степень костной связности и антирезорбтивная активность бисфосфонатов, доза и интервал между введением доз.

Подавление резорбции кости под действием бисфосфонатов приводит к сокращению площади ремоделирования, уменьшению порозности кортикальной пластинки и увеличению вторичной минерализации кости, причем все это сопровождается повышением минеральной плотности кости (МПК). Кроме того, под влиянием бисфосфонатов сохраняется целостность костных трабекул и предотвращается их перфорация.

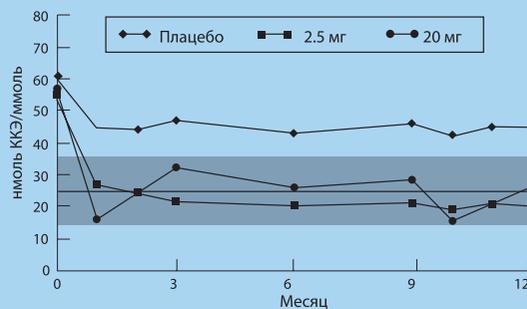
На основании того, что продолжительность жизни остеокласта составляет примерно 2 недели, а бисфосфонаты сохраняются на костной поверхности более длительное время, было высказано предположение, что назначение той же дозы с интервалом 1 раз в неделю будет оказывать эффект на костное ремоделирование и МПК, сопоставимый с таковым при ежедневном приеме препарата (42). Было четко показано, что ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов обладают сопоставимыми механизмами действия и степенью подавления костного ремоделирования и повышения МПК (22, 23). Таким образом, ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов фармакологически эквивалентны, и ранее для обозначения лечения с промежутком между дозированием более 2 недель нами был предложен термин интермиттирующий, или циклический, прием препарата (43).





**Рисунок 1.** Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших однократную внутривенную инъекцию плацебо, ибандроната 0,5 мг и ибандроната 1,0 мг каждые 3 месяца. Показаны средние геометрические значения. Образцы были получены до назначения ибандроната (резидуальные значения). Адаптировано из Delmas et al (37). Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (среднее  $\pm$  1SD) (52).

ККЭ – костно-коллагеновый эквивалент



**Рисунок 2.** Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших плацебо или ибандронат перорально в дозе 2,5 мг в сутки или 20 мг через сутки – 12 доз каждые 3 месяца. Показаны средние геометрические значения. Образцы были получены до назначения ибандроната (резидуальные значения). Дополнительно образцы забирались в 1-й, 2-й и на 10-й, 11-й месяцы. Адаптировано из Riis et al. (54). Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (среднее  $\pm$  1SD) (52).

ККЭ – костно-коллагеновый эквивалент

Более ранние попытки назначения пациентам с остеопорозом бисфосфонатов в интермиттирующем режиме не подтвердили свою эффективность в отношении предотвращения переломов. Например, при назначении перорального этидроната в течение 2 недель каждые 3 месяца было продемонстрировано снижение риска перелома позвонков через 2 года (44), однако через 3 года (29) данный эффект у этих же пациентов не наблюдался. Не отмечалось и снижения риска остеопоротических переломов при пероральном назначении тилудроната в двух различных дозировках в течение 1 недели ежемесячно (30). Также предпринимались попытки интермиттирующего назначения азотсодержащих бисфосфонатов, чаще с междозовым интервалом в 3 месяца (45-51). Однако ни в одном из таких исследований не оценивалась частота переломов. Первым исследованием, в котором изучалась частота переломов на фоне интермиттирующего приема азотсодержащих бисфосфонатов, было исследование внутривенной формы ибандроната. В этом двойном слепом, плацебо-контролируемом испытании оценивалась эффективность двух дозировок ибандроната (0,5 мг и 1,0 мг) по сравнению с плацебо. Препарат вводился внутривенно каждые 3 месяца на протяжении 3 лет женщинам с постменопаузальным остеопорозом (31). Эти однократные дозы ибандроната обеспечивают суммарную годовую кумулятивную дозу, равную 2 мг и 4 мг соответственно. Каждые 3 месяца до введения ибандроната в образцах крови измерялись уровни маркеров костной резорбции (резидуальные уровни). Было выявлено дозозависимое снижение резидуальных показателей кост-

ной резорбции. Однако, несмотря на то, что изменение резидуальных показателей было сопоставимо с таковым при ежедневном назначении бисфосфонатов, величина снижения была небольшой (на 10–20% ниже уровня, достигнутого при приеме плацебо) и оставалась выше, чем у женщин в пременопаузе (рисунок 1). Указанные изменения костной резорбции ассоциировались с относительно небольшим увеличением МПК позвонков – 3,9% (3,6%, 4,3%) для 0,5 мг и 4,9% (4,6%, 5,3%) для 1,0 мг через 3 года и незначительной тенденцией к снижению риска переломов. Очевидно, что для достижения оптимальной эффективности необходимо было пересмотреть дозы и/или интервал между дозированием. Этот пример иллюстрирует основные сложности при разработке интермиттирующих режимов.

Данное исследование ибандроната было чрезвычайно важным для дальнейшего понимания факторов эффективности интермиттирующих режимов, так как оно четко показало, что увеличение МПК, сопоставимое или большее, чем наблюдавшееся при приеме кальцитонина и ралоксифена не приводило к достоверному снижению риска переломов. Это наблюдение подчеркивает решающую роль адекватного снижения костной резорбции в данном процессе. Также возник дополнительный вопрос о характере ответа на кратковременное назначение бисфосфонатов. Как указывалось выше, в данном исследовании определялись только резидуальные значения маркеров костной резорбции. Однако ранее было показано, что вскоре после внутривенного введения бисфосфонатов (даже в дозах, использовавшихся в описанном выше исследовании) отмечается значительное снижение уровня маркеров костной резорбции, который затем вновь повышается в течение месяцев без введения препарата и достигает резидуальных значений непосредственно перед введением новой дозы (53). Таким образом, возникает вопрос: является ли значительная величина колебаний уровня костной резорбции причиной неадекватной защи-

**Важнейшим фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костной резорбции. Бисфосфонаты захватываются костью преимущественно в активных участках, где они прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита костной ткани. В процессе резорбции они высвобождаются из минеральной части кости, захватываются остеокластами, при этом активность этих клеток подавляется посредством хорошо изученных внутриклеточных механизмов.**



## Бонвива: всего 1 внутривенная инъекция в квартал



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

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

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) **БОНВИВА®** (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-00108. Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показание. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома Р450. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 200 мкмоль/л или клиренс креатинина < 30 мл/мин). Беременность и период кормления грудью. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций. Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата **БОНВИВА®**.

## Программа ОСТЕОПОРОЗУ–НЕТ!

Для получения дополнительной информации о препарате, обращайтесь в компании:

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

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

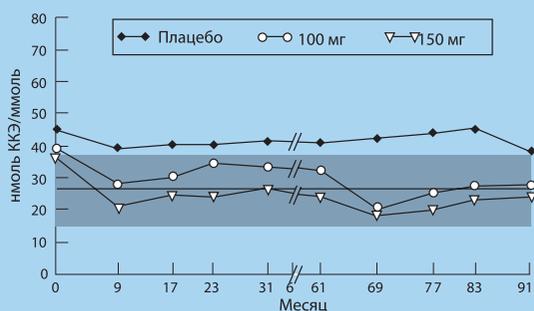
## Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

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

www.osteoporusu.net

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



**Рисунок 3. Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших плацебо или ибандронат перорально в дозе 2,5 мг в сутки, 100 мг ежемесячно или 150 мг ежемесячно. Показаны средние геометрические значения. Ибандронат назначался в дни 1, 31 и 61, в эти же дни брались образцы до назначения бисфосфоната. Адаптировано из Reginster et al. (57). Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (среднее  $\pm$  1SD) (52).**

ККЭ – костно-коллагеновый эквивалент

ты скелета, или эффективность в отношении предотвращения переломов определяется окончательно достигнутым резидуальным значением, или же значение имеют оба фактора? С теоретической точки зрения интересно было бы выявить взаимосвязь между площадью под кривой (ППК) и эффективностью в отношении предотвращения переломов интермиттирующих режимов приема препарата, однако для такого анализа достаточные экспериментальные данные отсутствуют.

### ЭФФЕКТИВНЫЕ РЕЖИМЫ

Результаты испытания ибандроната (31) показали, что прежде чем начинать длительные исследования, при интермиттирующем режиме необходимо тщательно определить дозу и междозовый интервал. В этих исследованиях, при наличии возможности, необходимо сравнивать эффекты с таковыми исследований режимов ежедневного приема, которые имеют предсказуемые результаты. Такой подход был апробирован при исследовании перорального ибандроната. В исследовании II фазы женщины с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы в следующие группы: ежедневный пероральный прием (2,5 мг), интермиттирующий прием (20 мг через день – 12 доз

каждые 3 месяца; междозовый интервал > 2 месяцев) или плацебо (54). С учетом низкой биодоступности пероральных бисфосфонатов (около 0,6%) эти режимы обеспечивают суммарную годовую дозу, примерно равную 6 мг, что больше, чем в исследованиях с использованием внутривенного ибандроната (2 и 4 мг ежегодно). В данном исследовании более частые измерения уровня маркеров костной резорбции позволили получить более полную информацию об эффекте препарата по сравнению с исследованиями, в которых измеряются только резидуальные значения. При ежедневном приеме ибандроната отмечено снижение резорбции на 60-70%, был достигнут пременопаузальный уровень, причем характер ответа был таким, каким его и ожидали при ежедневном назначении бисфосфонатов (рисунок 2). В группе интермиттирующего режима результаты были иными. Через месяц после начала лечения уровень костной резорбции был ниже, чем в группе ежедневного приема. Затем скорость костной резорбции стала медленно нарастать, однако уровень резидуальных значений оставался в пределах, соответствующих пременопаузальному, а его значительных колебаний отмечено не было – он оставался таким же, как и при ежедневном приеме препарата. Данные изменения костной резорбции на фоне обоих режимов приема ибандроната сопровождалось значительным и эквивалентным повышением МПК позвонков через 2 года. Таким образом, возможным является как достижение эффекта, очень близко к достигаемому при ежедневном приеме, так и поддержание резидуального уровня костных маркеров в пределах пременопаузальных значений при интермиттирующем режиме (в данном случае при междозовом интервале более 2 месяцев). Если предположение о важности связи между снижением скорости костного ремоделирования и эффективностью бисфосфонатов верно, то интермиттирующий режим лечения должен снижать риск переломов у женщин, страдающих остеопорозом. Эта гипотеза была

проверена в BONE, клиническом исследовании III фазы, где частота переломов позвонков была первичной конечной точкой, по которой определялась эффективность ежедневного и интермиттирующего режимов приема ибандроната, описанных выше (14).

Как уже сообщалось ранее, режимы ежедневного перорального и интермиттирующего приема ибандроната значительно снижают частоту новых переломов позвонков у женщин, страдающих остеопорозом – через 3 года лечения на 62% и 50% соответственно (14). Впервые была показана эффективность интермиттирующего режима приема ибандроната в проспективном исследовании. На фоне ежедневного приема ибандроната, так же как и других бисфосфонатов, наблюдалось ожидаемое снижение костной резорбции и снижение риска переломов. Резидуальные значения на фоне интермиттирующего приема были выше, чем на фоне ежедневного приема, но оставались в пределах пременопаузальных значений (37). Результаты этого исследования показали, что колебания костной резорбции не определяют эффективность в отношении предотвращения переломов, при условии что эти колебания не чрезмерны и происходят в пределах пременопаузального уровня.

### ОБЩАЯ ДОЗА БИСФОСФОНАТОВ

Результаты исследования, о котором шла речь выше, также позволили предположить, что для обеспечения оптимальной эффективности общая доза бисфосфонатов должна быть как минимум не ниже, чем общая доза препарата при ежедневном приеме. Для ибандроната эта доза должна составлять 6 мг в год или более. Также в исследовании были получены данные о терапевтических режимах при интермиттирующем приеме ибандроната. Степень снижения риска переломов, хоть и незначительно, отличалась при применении двух различных режимов: она была несколько выше при ежедневном приеме ибандроната. Также было показано, что степень подавления

резидуальной костной резорбции и последующий прирост значений МПК оказались менее выраженными при интермиттирующем режиме, чем при ежедневном приеме (14, 37). Эти результаты согласуются с выводами, полученными при фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании связи между различными режимами перорального приема алендроната и изменениями МПК в отдаленном периоде. Сообщалось, что, несмотря на то что в течение 10 лет лечения дозы при еженедельном приеме терапевтически эквивалентны таковым при ежедневном приеме, более редкое назначение такой же суммарной дозы эквивалентным не является (55). Эти экспериментальные данные, полученные при моделировании, свидетельствуют о том, что для достижения абсолютной эквивалентности ежедневному режиму приема следует назначать более высокие дозы при интермиттирующем режиме введения. Для ибандроната эта гипотеза была подтверждена фармакокинетическим/фармакодинамическим моделированием с использованием данных клинических исследований и затем была проверена клинически (56).

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, пилотном исследовании был изучен эффект ежедневного приема ибандроната на костную резорбцию (57). На основании результатов, полученных в предшествующих исследованиях по интермиттирующему приему ибандроната, данных, полученных при моделировании и вышеупомянутой гипотезы, были исследованы 2 дозы ибандроната – 100 мг и 150 мг ежемесячно (суммарная месячная доза при ежедневном приеме ибандроната составляет 75 мг). Эти две дозы соответствуют годовым кумулятивным дозам ибандроната, примерно равным 7 мг и 11 мг соответственно. Отмечалось дозозависимое снижение костной резорбции, при этом более высокие дозы снижали интенсивность костной резорбции до премепаузального уровня, середины или нижней границы нормы (рисунок 3). Кроме того, характер ответа, за исключением небольших

колебаний, не отличался от такового при ежедневном приеме ибандроната. Аналогичные данные приводятся и в резюме исследования Geusens и соавторов (58).

Таким образом, эта гипотеза была подтверждена фармакодинамически и стала основанием для создания дизайна исследования III фазы, в котором сравнивался режим ежемесячного приема с эффективным ежедневным режимом (59). Его результаты подтвердили, что для оптимальной фармакологической эквивалентности ежедневному режиму месячный перерыв в приеме препарата должен быть компенсирован более высокой суммарной дозой ибандроната. При этом на фоне приема 2,5 мг в день и 100 мг в месяц эффект препарата одинаков и статистически достоверных различий не отмечается (59, 60). Более того, эффект может быть улучшен при применении более высоких доз: как было показано, прием 150 мг ежемесячно в большей степени подавляет костную резорбцию и способствует большему увеличению МПК (59, 60), что может повышать эффективность в отношении профилактики переломов. Vaueг и соавторы ранее сообщали, что более выраженное снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы при ежедневном приеме алендроната ассоциируется с меньшей частотой переломов шейки бедра и других внепозвоночных переломов; данных в пользу того, что эта зависимость между изменением уровня маркеров и риском переломов является нелинейной, не получено. Таким образом, вполне возможно, что для предотвращения таких переломов требуется более выраженное подавление костного метаболизма под действием бисфосфонатов.

Связь между дозой бисфосфонатов и интервалом дозирования также изучалась в клинических исследованиях с применением внутривенных инъекций ибандроната. В одной такой работе изучался эффект 1 мг (4 мг ежегодная системная доза) и 2 мг (8 мг ежегодная системная доза) ибандроната, который вводился внутривенно с интервалом в 3 месяца по сравнению

с плацебо на костный метаболизм и МПК (61). По сравнению с дозой 1 мг, на фоне введения 2 мг отмечалось более выраженное снижение резидуальных значений костной резорбции на 3, 6 и 12-й месяцы лечения. Более того, резидуальные уровни костной резорбции через 3 месяца достигли средних премепаузальных значений и оставались такими на протяжении всего периода лечения. Помимо указанных изменений костной резорбции, через 1 год на фоне введения 2 мг отмечалось значительное повышение МПК в позвонках  $5,0\% \pm 4,4\%$  по сравнению с  $2,8\% \pm 3,7\%$  ( $p < 0,0001$ ) и в шейке бедра –  $2,9\%$  по сравнению с  $2,2\%$  ( $p < 0,02$ ). Важно то, что снижение скорости костного метаболизма и прирост МПК на фоне введения 2 мг внутривенно были сопоставимыми с таковыми, достигнутыми через 1 год ежедневного перорального приема, при которых повышение эффективности в отношении предотвращения переломов является доказанным. Данное исследование подтвердило, что изученные ранее дозы ибандроната были недостаточными, а также мысль о том, что для обеспечения адекватной эффективности суммарная годовая системная доза ибандроната должна составлять 6 мг или более (31). Однако снижение костной резорбции в конце трехмесячного периода при использовании 2 мг ибандроната, вводимого внутривенно, не подтвердилось в других исследованиях (53, 61, 62). Таким образом, для обеспечения оптимального ответа на лечение с помощью внутривенного ибандроната необходимо скорректировать либо дозу препарата, либо интервал между его введением. Это общий принцип для внутривенных бисфосфонатов, применимость которого в клинической практике будет определяться переносимостью однократной внутривенной дозы. Для ибандроната это могло быть достигнуто при помощи поддержания стабильной дозы и укорочения интервала между введением доз или увеличения дозы при сохранении прежней частоты введения препарата (каждые 3 ме-



сяца). Следовательно, для дальнейшего исследования были выбраны дозы внутривенного ибандроната – 3 мг каждые 3 месяца и 2 мг каждые 2 месяца. Указанные режимы сравнивались с ежедневным пероральным ежедневным приемом ибандроната в дозе 2,5 мг в день у женщин с остеопорозом. Как и ожидалось, на фоне обоих режимов отмечалось одинаковое подавление костной резорбции, сопоставимое с таковым на фоне ежедневного приема бисфосфонатов (63). Кроме того, при применении внутривенных режимов отмечался достоверно больший прирост МПК (63).

Вместе эти данные позволяют заключить, что для обеспечения оптимального дизайна и эффективности интермиттирующего режима пероральных или внутривенных бисфосфонатов дозу необходимо адаптировать к интервалу между введением препарата. В случае с ибандронатом очевидным является то, что годовая системная доза 4 мг не достаточна, а более высокие дозы обеспечивают лучший ответ. Для стойкого снижения костной резорбции годовая системная доза должна составлять 11-12 мг при интервале между введениями препарата от 1 до 3 месяцев. С учетом различной мощности препаратов из группы бисфосфонатов, эти дозы составляют от 30 мг для алендроната

до 4 мг – для золедроната. В предварительных исследованиях было показано, что при внутривенном введении в течение 1 года эти дозы подавляют костную резорбцию у пациентов с остеопорозом (51, 64). Эти результаты соотносятся с данными о различной антирезорбтивной активности трех бисфосфонатов. Кроме стойкого подавления костной резорбции, внутривенное назначение 30 мг алендроната (7,5 мг в день в течение 4 дней подряд) приводило к повышению МПК на 5% через 1 год. Соответствующая кумулятивная доза перорального алендроната 10 мг в день в течение 1 года составляет около 24 мг при абсорбции 0,65%, то есть на 6 мг ниже. Несмотря на то что пероральной формы золедроната не существует (для сравнения), предполагается, что характер подавления костной резорбции на фоне данного препарата также обеспечивает ему хорошую эффективность в отношении предотвращения переломов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные по ибандронату, обсуждаемые в этой статье, показывают, что эффективность бисфосфонатов в отношении предотвращения переломов определяется степенью снижения костной резорбции (или метаболизма) к концу междозового периода, а не величиной колебаний скорости костной резорбции (при

условии, что эти колебания происходят в пределах нормальных пременопаузальных значений). Вторых, общая доза бисфосфонатов при интермиттирующих режимах должна быть выше, чем кумулятивная доза при ежедневном режиме приема за тот же период. Таким образом, концепция суммарной дозы для одного и того же бисфосфоната, предложенная ранее Bauss и коллегами (65, 66), может использоваться лишь при определенных условиях, описанных в статье. И, наконец, назначение бисфосфонатов в интермиттирующем режиме в адекватной дозе будет в основном зависеть от активности (мощности) препарата и его переносимости, что, в свою очередь, также определяет междозовый интервал. Экстраполировать эти данные на весь класс бисфосфонатов представляется сложным, так как они основаны только на информации об ибандронате. Возможно, что между азотсодержащими бисфосфонатами существуют незначительные различия в способности связываться с костью, которые могут повлиять на их распределение, длительность пребывания в костной ткани и высвобождение из нее (67, 68). Данные различия способны влиять на их фармакодинамику, однако имеющиеся ограниченные данные по другим препаратам из группы бисфосфонатов согласуются с приведенными выше выводами. 

### Литература

1. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med*, 1995. 333: 1437-43.
2. Black D.M., Cummings S.R., Karf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures // *Lancet*, 1996. 348: 1535-41.
3. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *JAMA*, 1998. 280: 2077-82.
4. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A., Stepan J., Munoz-Torres M., Wilkin T.J., et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study // *Osteoporos Int*, 1999. 9: 461-8.
5. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C., Ensrud K., Musliner T., Hochberg M.C., et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial, FIT Research Group // *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85: 4118-24.
6. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., Hangartner T., Keller M., et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial // *JAMA* 1999. 282: 1344-52.
7. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M., Roux C., Brandi M.L., et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos Int*, 2000. 11: 83-91.
8. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W.G., Roux C., et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women // *N Engl J Med*, 2001. 344: 333-40.
9. Cranney A., Wells G., Willan A., Griffith L., Zytaruk N., Robinson V., et al. Metaanalysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women // *Endocr Rev*, 2002. 23: 508-16.
10. Cranney A., Tugwell P., Adachi J., Weaver B., Zytaruk N., Papaioannou A., et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocr Rev*, 2002. 23: 517-23.
11. Papapoulos S.E., Quandt S.A., Liberman U.A., Hochberg M.C., Thompson D.E. Metaanalysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women // *Osteoporos Int*, 2005. 16: 468-74.
12. Brumsen C., Papapoulos S.E., Lips P., Geelhoed-Duijvestijn P.H., Hamdy N.A., Landman J.O. et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomised, placebo-controlled clinical trial with a 2-year extension // *Bone Miner Res*, 2002. 17: 1057-64.
13. McCloskey E., Selby P., Davies M., Robinson J., Francis R.M., Adams J., et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study // *J Bone Miner Res*, 2004. 19: 728-36.
14. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res*, 2004. 19: 1241-9.
15. Dufresne T.E., Chmielewski P.A., Manhart M.D., Johnson T.D., Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography // *Calcif Tissue Int*, 2003. 73: 423-32.
16. Recker R., Masarachia P., Santora A., Howard T., Chavassieux P., Arlot M., et al. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic Women // *Curr Med Res Opin*, 2005. 21: 185-94.
17. Roschger P., Rinnerthaler S., Yates J., Rodan G.A., Fratzl P., Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of miner-

- alization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women // *Bone*, 2001. 29: 185-91.
18. Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C., Yates J., Meunier P.J. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women // *Bone*, 2000. 27: 687-94.
  19. Borah B., Dufresne T.E., Chmielewski P.A., Johnson T.D., Chines A., Manhart M.D. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional micro-computed tomography // *Bone*, 2004. 34: 736-46.
  20. Caro J.J., Ishak K.J., Huybrechts K.F., Raggio G., Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice // *Osteoporosis Int*, 2004. 15: 1003-8.
  21. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvesen J.N., Abbott T.A., et al. Adherence to bisphosphonate therapy fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases // *Mayo Clin Proc*, 2006. 81: 1013-22.
  22. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G., Adami S., McClung M., Kiel D., et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis // *Aging Clin Exp Res*, 2000. 12: 1-12.
  23. Brown J.P., Kendler D.L., McClung M.R., Emkey R.D., Adachi J.D., Bolognese M.A., et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Calcif Tissue Int*, 2002. 71: 103-11.
  24. Cramer J.A., Amonkar M.M., Hebborn A., Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis // *Curr Med Res Opin*, 2005. 21: 1453-60.
  25. Recker R.R., Gallagher R., MacCosbe P.E. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women // *Mayo Clin Proc*, 2005. 80: 856-861.
  26. Simon J., Lewiecki E., Smith M., Petruschke R.A., Wang L., Palmisano J.J. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomised, open-label, crossover study // *Clin Ther*, 2002. 24: 1871-86.
  27. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan G.H., Gonzalez Gonzalez J.G., Gaines K.A., Verbruggen N., et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate // *Maturitas*, 2004. 48: 243-51.
  28. Emkey R., Koltum V., Beusterien K., Seidman L., Kivitz A., Devas V., et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis // *Curr Med Res Opin*, 2005. 21: 1895-903.
  29. Harris S.T., Watts N.B., Jackson R.D., Genant H.K., Wasnich R.D., Ross P., et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy // *Am J Med*, 1993. 95: 557-67.
  30. Reginster J.Y., Christiansen C., Roux C., Fechtenbaum J., Rouillon A., Tou K.P. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis // *Osteoporosis Int*, 2001. 12: 169-77.
  31. Recker R., Stakkestad J.A., Chesnut III C.H., Christiansen C., Skag A., Hoiseth A., et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2004. 34: 890-9.
  32. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // *Endocr Rev*, 2000. 21: 115-37.
  33. Reszka A.A., Rodan G.A. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action // *Mini Rev Med Chem*, 2004. 4: 711-18.
  34. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanism of action of Bisphosphonates // *Curr Pharm Res*, 2003. 11: 196-204.
  35. Masarachia P., Weinreb M., Balena R., Rodan G.A. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones // *Bone*, 1996. 19: 281-90.
  36. Bone H.G., Hosking D., Devogalaer J-P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // *N Engl J Med*, 2004. 350: 1189-99.
  37. Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H., Skag A., Stakkestad J.A., Emkey R., et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study // *Osteoporosis Int*, 2004. 15: 792-8.
  38. Mellstrom D.D., Sorenson O.H., Goemaere S., Roux C., Johnston T.D., Chines A.A. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis // *Calcif Tissue Int*, 2004. 75: 462-8.
  39. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with anti-resorptive agents // *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: 1586-92.
  40. Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J., et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial // *J Bone Miner Res*, 2004. 19: 1250-8.
  41. Eastell R., Barton I., Hannon R.A., Chines A., Garnero P., Delmas P.D. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate // *J Bone Miner Res*, 2003. 18: 1051-6.
  42. Bone H.G., Adami S., Rizzoli R., Favus M., Ross P.D., Santora A., et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment // *Clin Ther*, 2000. 22: 15-28.
  43. Cremers S.C., Pillai G., Papapoulos S.E. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis // *Clin Pharmacokinet*, 2005. 44: 551-70.
  44. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K., Wasnich R.D., Miller P.D., Jackson R.D., et al. Intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med*, 1990. 323: 73-9.
  45. Thiebaud D., Burckhardt P., Melchior J., Jacques A.F., Schnyder P., Gobelet C. Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride in osteoporosis occurring in the menopause // *Osteoporosis Int*, 1994. 4: 76-83.
  46. Passeri M., Baroni M.C., Pedrazzoni M., Pioli G., Barbaggio M., Costi D., et al. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis // *Bone Miner*, 1991. 15: 237-47.
  47. Rossini M., Gatti D., Girardello S., Braga V., James G., Adami S. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis // *Bone*, 2000. 27: 119-22.
  48. Braga V., Gatti D., Colapietro F., Battaglia E., Righetti D., Prizzi R., et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Bone*, 2003. 33: 342-45.
  49. Ryan P.J., Blake G.M., Davie M., Haddaway M., Gibson T., Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety // *Osteoporosis Int*, 2000. 11: 171-6.
  50. Clemmesen B., Ravn P., Zegels B., Taquet A.N., Christiansen C., Reginster J.Y. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis // *Osteoporosis Int*, 1997. 7: 488-95 // *Bone remodelling with intermittent bisphosphonate 857* ([www.annrheumdis.com](http://www.annrheumdis.com)).
  51. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P., Horowitz Z., Richardson P., Trechsel U., et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // *N Engl J Med*, 2002. 346: 653-61.
  52. Garnero P., Hausherr E., Chapuy M.C., Marcellini C., Grandjean H., Muller C., et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study // *J Bone Miner Res*, 1996. 11: 1531-8.
  53. Thiebaud D., Burckhardt P., Kriegbaum H., Huss H., Mulder H., Juttman J.R., et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Am J Med*, 1997. 103: 298-307.
  54. Riis B.J., Ise J., Von Stein T., Bagger Y., Christiansen C. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res*, 2001. 16: 1871-8.
  55. Hernandez C.J., Beaupre G.S., Marcus R., Carter D.R. Long-term predictions of the therapeutic equivalence of daily and less than daily alendronate dosing // *J Bone Miner Res*, 2002. 17: 1662-6.
  56. Gieschke R., Reginster J-Y. Successful prediction of biomarker response to oral monthly ibandronate (abstract) // *Osteoporosis Int*, 2004. 15 (suppl. 1): S97.
  57. Reginster J.Y., Wilson K.M., Dumont E., Bonvoisin B., Barrett J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study // *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 5018-24.
  58. Geusens P., Walliser J., Rovayo R., Kung A.W.C., Verbruggen N., Shivaprakash M., et al. Week-by-week effects of monthly ibandronate on biochemical markers of bone resorption: results of a 3-month randomized trial (abstract) // *Calcif Tissue Int*, 2006. 78 (suppl. 1): 164.
  59. Miller P.D., McClung M., Macovei L., Stakkestad J.A., Luckey M., Bonvoisin B., et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // *J Bone Miner Res*, 2005. 20: 1315-22.
  60. Reginster J-Y, Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L., et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study // *Ann Rheum Dis*, 2006. 65: 654-61.
  61. Adami S., Felsenberg D., Christiansen C., Robinson J., Lorenc R.S., Mahoney P., et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months // *Bone*, 2004. 34: 881-9.
  62. Christiansen C., Tanko L.B., Warming L., Moelgaard A., Christgau S., Qvist P., et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate // *Osteoporosis Int*, 2003. 14: 609-13.
  63. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakkestad J.A., Reginster J-Y, Falsenberg D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis // *Arthritis Rheum*, 2006. 54: 1838-46.
  64. Khan S.A., Kanis J.A., Vasikaran S., Kline W.F., Matuszewski B.K., McCloskey E.V. et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res*, 1997. 12: 1700-7.
  65. Bauss F., Wagner M., Hothorn L.H. Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats // *J Rheumatol*, 2002. 29: 990-8.
  66. Bauss F., Russell R.G.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing // *Osteoporosis Int*, 2004. 15: 423-33.
  67. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Heneman Z., Gulde S., Wu W., et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone*, 2006. 38: 628-36.
  68. Papapoulos S.E. Mechanisms of action of bisphosphonates: physical chemistry revisited // *Bone*, 2006. 38: 613-16.

Т.М. МИЛЕНЬКАЯ,  
д.м.н.,  
Эндокринологический  
научный центр, Москва

# Эффективность применения антоцианозидов в лечении больных с непролиферативной диабетической ретинопатией

*Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из основных микрососудистых осложнений сахарного диабета. От 5 до 20% больных сахарным диабетом теряют зрение каждые 5 лет. Гипергликемия играет центральную роль в развитии окислительного стресса при СД. Аутоокисление глюкозы, неферментативное гликозилирование и активация метаболизма сорбита могут быть источниками образования свободных радикалов или активных форм кислорода (АФК) при этом заболевании.*

**Д**лительная гипергликемия приводит к нарушению проницаемости капилляров, потере перицитов, образованию микроаневризм, гипоксии сетчатки. Профилактика диабетической ретинопатии базируется, прежде всего, на устранении основных факторов риска,

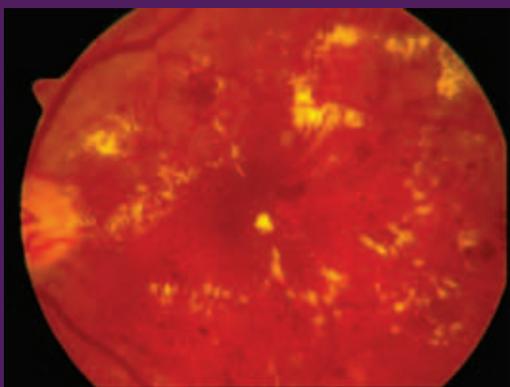


Рисунок 1. Непролиферативная диабетическая ретинопатия, макулопатия

главным из которых является коррекция углеводного обмена – достижение околонормогликемии.

В течение последних 10 лет был доказан положительный эффект хорошего метаболического контроля и контроля АД. Актуальным являются разработки методик комплексной терапии больных СД, использование различных медикаментозных средств, направленных на различные звенья патогенеза ДР. Одной из групп лекарственных средств, применяемых с целью профилактики сосудистых осложнений СД, являются антиоксиданты. Именно они обеспечивают защиту от разрушительного действия свободных радикалов.

Препарат Миртиллене форте обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Его действие направлено на укрепление сосудистой стенки, препятствие микротромбозу и улучшение зрительных функций. Действие препарата достигается за счет биофлавоноидов (экстракт черники). Применение препарата уменьшает риск тромбоза сосудов за счет снижения антоцианозидами способности тромбоцитов к адгезии и прилипанию к эндотелию сосудов.

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности применения препарата Миртиллене форте у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией. В исследовании приняли участие 39 больных СД 2 типа с непролиферативной диабетической ретинопатией (22

женщины и 17 мужчин) в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст  $56,2 \pm 7,3$ ). Продолжительность СД – от 11 до 35 лет (в среднем  $21,6 \pm 4,3$ ). Во всех группах у больных СД гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) составил не выше 8%.

В случаях с выраженной декомпенсацией сахарного диабета проведение лазерной коагуляции, назначение препаратов откладывали до улучшения показателей гликемического контроля. Больным индивидуально подбирали инсулинотерапию, часть из них проходили школу обучения.

Все наблюдаемые больные составили 2 группы, которым провели курс лечения препаратом Миртиллене форте (по 1 таб. 2 раза в день 2 месяца, повторные курсы – через 3-4 месяца). Первая группа – 21 больной с диабетической ретинопатией и макулопатией (рисунок 1), которым ранее проводилась лазерная коагуляция сетчатки. Вторая группа – 18 больных с непролиферативной диабетической ретинопатией с начальными изменениями на глазном дне (рисунок 2).

При сравнении показателей гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и холестерина в крови у больных первой группы был обнаружен более высокий уровень холестерина – от 4,1 до 7,2 ммоль/л (в среднем  $5,9 \pm 2,7$  ммоль/л), чем у больных второй группы.

Всем больным первой группы с диабетической ретинопатией, макулопатией (21 человек) ранее проводилась лазерная коагуляция



# МИРТИЛЕНЕ ФОРТЕ

экстракт черники 177мг 20 капсул

## Содержит антоцианоиды черники, которые:

Улучшают зрение в любое время суток  
Улучшают свойства крови и состояние сосудов  
Обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием

**Высокая эффективность и безопасность доказаны клиническими исследованиями.**

**Является лекарственным средством а не БАД**

Не содержит сахар

Применять по одной капсуле 3 раза в день  
в течение 2 месяцев.

Курс повторять 2 раза в год

1 капсула = 1,5 кг свежей черники

Больше не бывает!



-  СИНДРОМ УСТАЛЫХ ГЛАЗ
-  СНИЖЕНИЕ СУМЕРЕЧНОГО ЗРЕНИЯ У ВОДИТЕЛЕЙ
-  ВОЗРАСТНАЯ ДАЛЬНОЗОРКОСТЬ
-  ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ БЛИЗОРУКОСТЬ
-  ПАТОЛОГИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ ДИАБЕТЕ И ГИПЕРТОНИИ

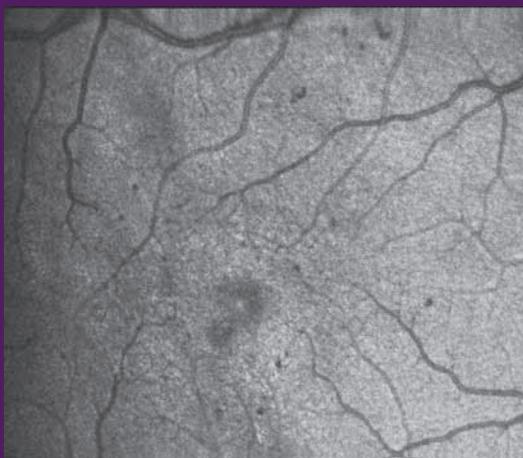


РУ МЗ РФ №П №014749/01-2003



**СОХРАНЯЕТ И УЛУЧШАЕТ ЗРЕНИЕ**





**Рисунок 2. Непролиферативная диабетическая ретинопатия с начальными изменениями на глазном дне**

сетчатки. Все они предъявляли жалобы на снижение зрения, особенно в центре, искажение предметов, у части больных наблюдалось нарушение цветоощущения. Острота зрения у этих больных

отмечена от 0,1 до 0,4 (в среднем  $0,25 \pm 0,23$ ).

Через 2 месяца приема препарата Миртиллене форте у больных было отмечено улучшение зрения на 28,6%. Также у них отмечалось уменьшение количества твердых экссудативных очагов, ретинальных геморрагий, уменьшился отек сетчатки. Пациенты этой группы отметили уменьшение плавающих помутнений, улучшение цветоощущения.

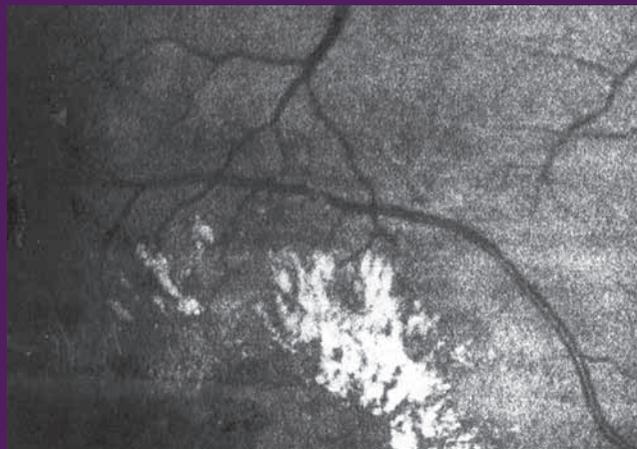
При сравнении показателей фотоснимков участков глазного дна с помощью сканирующей фундус-камеры визуально отмечено рассасывание твердых экссудативных очагов, ретинальных геморрагий (рисунки 3, 4).

У больных второй группы с начальной стадией непролиферативной ДР острота зрения сохранялась в пределах нормы (0,8-1,0 с коррективкой). На глазном дне в макулярной области, периферически по ходу сосудов – ретинальные кровоизлияния в не-

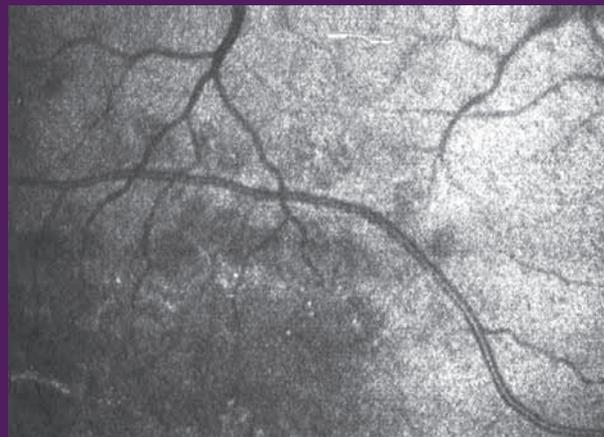
большом количестве. После проведения курса лечения Миртиллене форте количество ретинальных геморрагий не увеличилось, в 23,5% случаев геморрагии частично рассосались.

У наблюдаемых больных применения препарата на уровень гликемии не влиял. Со стороны липидного обмена наметилась незначительная тенденция к улучшению, что отмечено в снижении уровня общего холестерина сыворотки крови до лечения в среднем  $5,9 \pm 2,7$  ммоль/л; после лечения –  $5,4 \pm 1,2$  ммоль/л.

Таким образом, применение антиоксидантов (препарата Миртиллене форте) у больных СД с непролиферативной диабетической ретинопатией, макулопатией позволит улучшить остроту зрения, уменьшить отек сетчатки, количество твердых экссудативных очагов. У больных с непролиферативной ДР (начальной стадией) позволяет сохранить стойкую стабилизацию в течение длительного периода. 



**Рисунок 3. Непролиферативная диабетическая ретинопатия, 2 месяца после проведения лазерной коагуляции**



**Рисунок 4. Непролиферативная ДР, 6 месяцев после проведения лазерной коагуляции и 2 месяца после приема курса Миртиллене форте**

## Литература

1. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии. Клиническая офтальмология. 2002, № 2, 86-97.
2. Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Стрижкова А.В. Изучение эффективности применения препарата Миртиллене форте у больных с возрастной макулярной дегенерацией. Клиническая офтальмология. 2005, № 4, 163-165.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes. 1997, vol. 46 (11), 1829-39.
4. The Oxford Regional Prospective Study. Diabetes Care. 2003, vol. 26, 1456-61.
5. Porta M., Sjoelie A.K., Chaturvedi N., Stevens L., Rottiers R., Veglio M., Fuller J.H.; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia. 2001, vol. 44 (12), 2203-9.

## III ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

**Москва, 5-6 февраля 2009 года**

**Место проведения: Российская академия наук (РАН)  
(Москва, Ленинский проспект, 32 А)**

### ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Московское научное общество по проблемам женского здоровья
- Всероссийское научное общество кардиологов
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

### ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- организация медицинской помощи женщинам во время беременности, родов;
- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, психической сферы, эндокринных заболеваний и т.д.;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения девочек-подростков, женщин в период беременности и перименопаузы;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- особенности применения хирургических методов лечения у женщин.

**Научная программа конференции включает научные доклады и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, пленарные доклады, лекции.**

### РЕГИСТРАЦИЯ

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (Организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов) – до 30 декабря 2008 года – 1300 рублей, с 30 декабря – 1500 рублей. Опубликование тезисов (одна работа) – 450 рублей. Сумма не включает стоимость сборника тезисов.

**ВНИМАНИЕ!** Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

### БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:

Получатель платежа: ООО «Медикал Комьюникейшнз» Р/С 40702810300001000802 в ЗАО КБ «Юникбанк» К/С 3010181010000000668 БИК 044585668 ИНН / КПП 7732502259 / 773201001 ОГРН 1047796658634 ОКПО 74143181  
Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петров И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения».

### ТЕЗИСЫ

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 30 декабря 2008 г. по почте (с обязательным приложением электронного варианта!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»):

**Адрес: 127473, Москва, а/я 82. E-mail: [pjz2009@gzrf.ru](mailto:pjz2009@gzrf.ru)**

### Требования к оформлению тезисов

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем – 1 страница (А 4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см.
2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки – полное официальное название учреждения без сокращений и город.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.
4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, ПетровМосква, ПетровМосква1).

Тезисы, полученные после 15 декабря 2007 года, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

### АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:

**1127473, Москва, ул. Достоевского 31/33, корпус А, 7 этаж  
Контактный телефон: (499) 972-9612 e-mail: [pjz2009@gzrf.ru](mailto:pjz2009@gzrf.ru) Официальный сайт: <http://www.gzrf.ru>**

# Комбинация Ксеникала с сахароснижающими препаратами в терапии сахарного диабета 2 типа

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

*По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается более полутора миллиардов больных ожирением, и эта цифра неуклонно возрастает. Высокая распространенность избыточного веса предопределена самой эволюцией. В ходе эволюции сложился экономный обмен веществ, при котором организм накапливает жиры как концентрированный запас энергии на длительное время. В США ожирение выделяют как ведущую, потенциально устранимую причину смерти после курения.*

**О**жирение, как хроническое заболевание, представляет серьезную угрозу для здоровья и сопровождается развитием таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, ИБС, инфаркт миокарда, рак толстой и прямой кишки, а у женщин – рак шейки матки, яичников, молочных желез. Ожирение – основная причина ограниченной подвижности и трудоспособности людей. Это обусловлено увеличением нагрузки на опорные суставы, поражением

суставов позвоночника и нижних конечностей, варикозным расширением вен. Ожирение приводит к нарушению и функции дыхания, потому что тяжелая грудная стенка ограничивает амплитуду дыхательных движений, а накопившийся жир в брюшной полости ограничивает подвижность диафрагмы, что вызывает самую частую жалобу у тучных людей – одышку при умеренной физической нагрузке.

Кроме перечисленных медицинских аспектов, следует упомянуть и об индивидуальных аспектах, которые резко снижают качество жизни людей. Это потливость, одышка, храп, запоры, неприятный внешний вид, предубеждение об изоляции в обществе, снижение доходов из-за раннего выхода на пенсию, ограничения продвижения по службе.

Кроме всего, ожирение является тяжелым экономическим бременем для государства, ибо, с одной стороны, в развитых странах на ожирение приходится 8-10% от годовых затрат на здравоохранение в целом, а с другой стороны, ожирение приводит к удорожанию лечения практически всех заболе-

ваний. Роль ожирения как фактора риска в развитии синдрома склерокистозных яичников (СКЯ) уже не вызывает сомнений. Особенно это проявляется при избыточном накоплении жира в области передней брюшной стенки и брюшной полости (висцеральный жир), т.к. при таком распределении жировой ткани наблюдается выраженное снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность).

Особенность висцерального жира заключается в том, что в нем очень активно протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью рецепторов к катехоламинам, СТГ, половым стероидам, тиреоидным гормонам и низкому содержанию рецепторов к инсулину. Незначительное влияние инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышенной продукции свободных жирных кислот. В связи с этим повышенное накопление именно абдоминального жира является большим фактором риска для развития сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, артериальной гипертонии, онкологических заболеваний, артритов, синдрома СКЯ и многих других патологических состояний. Кроме того, при ожирении у женщин повышается продукция мужских половых гормонов яичниками и корой надпочечников. Следствием этих эндокринно-гормональных нарушений является развитие гирсутизма и нарушение менструальной функции у женщин.

**Ксеникал в силу своего специфического механизма действия у тучных больных сахарным диабетом 2 типа независимо от характера антидиабетической терапии способствует снижению веса, улучшению углеводного и липидного обменов, показателей артериального давления. Назначение Ксеникала в составе противодиабетической терапии (метформин, сульфонилмочевина, инсулин) является новой эффективной стратегией терапии сахарного диабета 2 типа у тучных лиц.**

Внимание эндокринологов, гинекологов, кардиологов и других специалистов привлекает метаболический синдром, что обусловлено открытиями тонких молекулярных механизмов взаимодействия инсулина и других факторов в различных тканях-мишенях. Reaven развитие клинических признаков этого синдрома связывает с инсулинорезистентностью, поэтому многими предлагается это состояние называть синдромом инсулинорезистентности. Клиническим признаком инсулинорезистентности принято считать абдоминальный тип ожирения, при котором отношение объема талии к объему бедер у мужчин превышает 0,95, а у женщин – 0,85.

Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса. Уравнение энергетического баланса возможно в том случае, если количество потребляемой пищи полностью покрывает потребность организма в расходе энергии. Ожирение развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии. Жирная пища является высококалорийной. Растительный жир имеет такую же калорийность, что и животный. Алкоголь – высококалорийный продукт и в этом плане уступает лишь жирам. К высококалорийным продуктам относятся и углеводы, особенно легкоусвояемые (сахар, сладости, кондитерские изделия).

При сбалансированном питании доля белков в суточном рационе человека должна составлять 15%, жиров – 30%, углеводов – 55%. Высокое содержание жиров в пище способствует прибавке массы тела, ибо энергетическая ценность жира в 2 раза превосходит таковую белков и углеводов. Люди склонны к переяданию жирной пищи. Следует учитывать, что жиры обладают низкой способностью подавлять аппетит в отличие от углеводов и белков.

Даже незначительное снижение веса имеет благоприятные последствия для тучных людей. Достаточно снизить массу тела всего лишь на 5-10% от исходной величины,

чтобы снизить риск сердечно-сосудистой патологии, снизить или нормализовать артериальное давление при гипертонии, снизить уровень глюкозы крови при наличии сахарного диабета, уменьшить опасность остановки дыхания во сне, нормализовать показатели жиров крови, уменьшить симптомы поражений суставов, снизить смертность на 20%, нормализовать функциональное состояние женских половых органов, повысить половую потенцию мужчин.

Основные подходы в лечении избыточной массы тела и ожирения следующие:

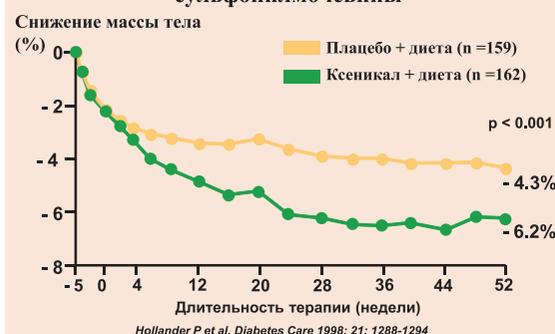
- подбор адекватной диеты;
- поощрение физических нагрузок;
- модификация поведения;
- психологическая и социальная поддержка;
- фармакотерапия;
- хирургическое лечение.

Рекомендации по изменению образа жизни должны учитывать индивидуальный расчет диеты, исключение курения, ограниченное потребление алкоголя, расширение физических нагрузок, культурные и национальные устои. В любом случае диета должна быть физиологической, но низкокалорийной. Питание должно быть с дефицитом калорийности рациона на 500-1000 ккал (в среднем 600 ккал) в сутки от исходного для достижения снижения веса на 0,5-1 кг в неделю. Это позволяет уменьшить общую массу тела за 3-12 месяцев в среднем на 8%.

Лекарственный арсенал для лечения ожирения весьма скуден. Многие препараты были запрещены или отозваны с рынка в связи с выраженными нежелательными явлениями.

В течение ряда лет не угасает интерес к препарату Ксеникал (орлистат, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), который является ингибитором желудочно-кишечной и панкреатической липазы и, тем самым, ограничивает всасывание жиров, съеденных с пищей. Это обусловлено высокой эффективностью препарата, доказанной не

### Ксеникал способствует снижению массы тела у больных СД 2 типа, получающих препараты сульфонилмочевины



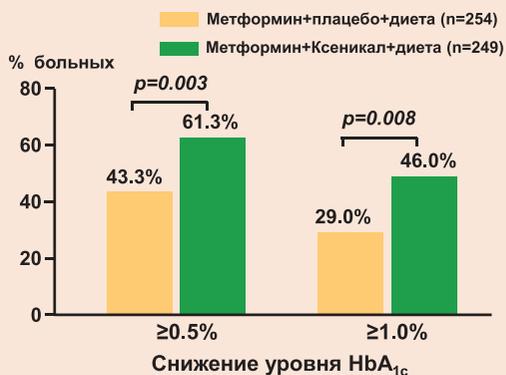
**Рисунок 1. Влияние Ксеникала на вес у больных СД 2 типа, получающих препараты сульфонилмочевины**

только многочисленными клиническими исследованиями, но и опытом миллионов пациентов во всем мире. Место Ксеникала в лечении ожирения неоспоримо и хорошо известно. Даже больные сахарным диабетом 2 типа, которые в силу выраженной инсулинорезистентности худеют с трудом, а зачастую, наоборот, прибавляют в весе, при применении Ксеникала успешно худеют (рисунок 1).

Ожирение, как хроническое заболевание, представляет серьезную угрозу для здоровья и сопровождается развитием таких тяжелых заболеваний, как СД 2 типа, артериальная гипертония, ИБС, инфаркт миокарда, рак толстой и прямой кишки, а у женщин – рак шейки матки, яичников, молочных желез. Ожирение – основная причина ограниченной подвижности и трудоспособности людей.

Мысль о возможном положительном эффекте Ксеникала на снижение массы тела у больных СД 2 типа была реализована еще во время клинического испытания препарата III фазы в США. В ходе годичного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования (рисунок 1) было выявлено, что

## Ксеникал улучшает показатели HbA<sub>1c</sub> у больных СД 2 типа, получающих метформин



**Рисунок 2. Влияние Ксеникала на углеводный обмен у больных СД 2 типа, получающих метформин**

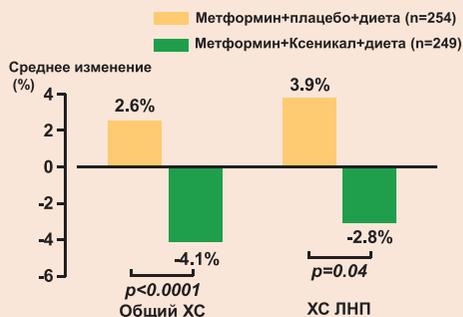
пациенты, получавшие Ксеникал, за 1 год снизили массу тела на 6,2% от исходной, что сопровождалось улучшением таких метаболических параметров, как общий холестерин сыворотки, холестерин ЛНП, гликемия натощак и HbA<sub>1c</sub>. Для сравнения, среднее снижение веса у больных СД 2 типа в группе плацебо на 4,3% практически не влияло на указанные параметры (1). Кроме того, по сравнению с группой плацебо, вдвое больше больных, получавших Ксеникал, снизили вес на > 5% от исходной (23% и 49% соответственно). Основной целью лечения сахарного диабета является достижение стойкой компенсации углеводного обмена, в то же время не менее важно улучшение других метаболических факторов риска, дислипидемии и артериальной гипертензии.

Хорошо известно, что подавляющее большинство больных сахарным диабетом 2 типа для компенсации углеводного обмена нуждаются в сахароснижающих препаратах. Как правило, они получают пероральные препараты, преимущественно производные сульфонилмочевины или бигуанид, а также инсулин как в виде монотерапии, так и в комбинации. Лечение инсулином и производными сульфонилмочевины у большинства пациентов приводит к прибавке веса, что усугубляет инсулинорезистентность. Более привлекательным для

больных СД 2 типа и ожирением является метформин, который снижает эндогенную продукцию глюкозы и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, способствует поддержанию массы тела и даже вызывает ее незначительное снижение за счет анорексигенного эффекта (2). В связи с этим, большой интерес представляют результаты применения Ксеникала у больных ожирением и СД 2 типа, получавших метформин. Исследование было одногодичным, многоцентровым, рандомизированным и плацебо-контролируемым. Критериями включения в исследование были: возраст 40-65 лет, ИМТ 28-43 кг/м<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 7,5-12,0%, лечение метформином в дозе 1000-2550 мг в сутки в несколько приемов в течение как минимум 6 недель до включения в исследование. Основными критериями исключения являлись: изменение характера противодиабетической терапии в течение 12 недель до начала исследования, лечение инсулином или сенситайзерами инсулина (тиазолидиндион). В течение всего года пациенты придерживались умеренной гипокалорийной диеты (суточный дефицит 600 ккал, 30% калоража в виде жиров). Всего в исследование было включено 503 пациента (249 получали Ксеникал + метформин + диета, 254 составили контрольную группу, которая получала плацебо + метформин + диета). Изучая динамику веса, можно отметить, что через год в группе Ксеникал + метформин + диета наступило достоверно большее снижение массы тела, по сравнению с контрольной группой. На более чем 5% худели вдвое больше пациентов из группы Ксеникала, чем из группы плацебо (39% и 16% соответственно), а на > 10% – втрое больше (14% и 4% соответственно).

Результаты исследования однозначно доказали, что лечение больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением Ксеникалом в сочетании с диетой и метформином приводит к более выраженному улучшению углеводного обмена, чем применение только диеты и

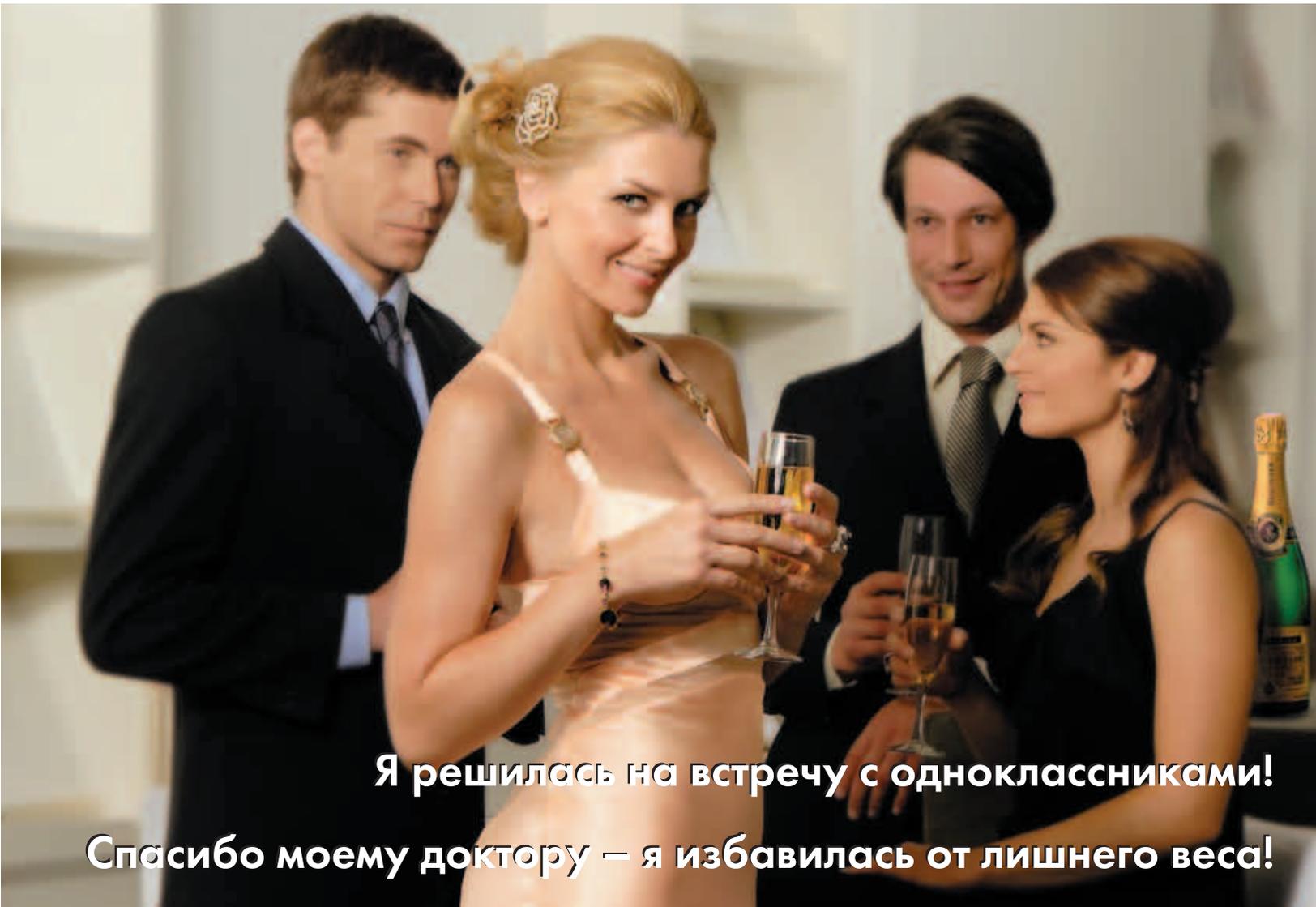
## Ксеникал снижает уровень общего холестерина (ХС) и ХС ЛНП у больных СД 2 типа, получающих метформин



**Рисунок 3. Влияние Ксеникала на уровень общего холестерина и ХС ЛНП**

**Особенность висцерального жира заключается в том, что в нем очень активно протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью рецепторов к катехоламинам, СТГ, половым стероидам, тиреоидным гормонам и низкому содержанию рецепторов к инсулину. Незначительное влияние инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышенной продукции свободных жирных кислот. В связи с этим повышенное накопление именно абдоминального жира является большим фактором риска для развития сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний, артритов, синдрома СКЯ и многих других патологических состояний.**





**Я решилась на встречу с одноклассниками!  
Спасибо моему доктору – я избавилась от лишнего веса!**



## Ксеникал

Специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз

- Эффективно уменьшает массу тела и препятствует ее повторной прибавке<sup>1,2</sup>
- Улучшает контроль АД, показатели липидного и углеводного обмена, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений вдвое<sup>4,5</sup>
- Замедляет развитие и прогрессирование СД 2 типа у лиц с ожирением<sup>3</sup>, уменьшает потребность в пероральных сахароснижающих препаратах<sup>4,5</sup>
- Безопасность подтверждена более чем в 100 клинических исследованиях с участием более 30000 пациентов<sup>6</sup>
- Зарегистрирован и используется более чем в 149 странах мира<sup>7</sup>
- Опыт применения более чем у 29 млн пациентов во всем мире<sup>7</sup>



**ВРЕМЯ ХУДЕТЬ!**

**Горячая линия**

**8 495 788 55 66**

(Москва, звонок бесплатный)

**8 800 200 55 66**

(Россия, звонок бесплатный)

**www.slim.ru**

Рег.уд. П №014903/01 - 2003 от 30.06.2003

1. Obesity Reviews 2004; 5:51-68

2. Drugs 2004; 64(24):2845-2864

3. Diabetes Care 2004; 27(1):155-161

4. Obesity and Metabolism, 2005; 7:21-27

5. Curr Med Res Opin 2004; 20(9):1393-1401

6. Obesity Reviews 2005; 6(s1):46-196

7. Press-release F. Hoffmann - La Roche Ltd., ECO 2007

ЗАО "Рош-Москва"

Официальный дистрибьютор

«Ф. Хоффманн - Ла Рош Лтд.» (Швейцария)

Россия, 107031 Москва

Трубная площадь, дом 2

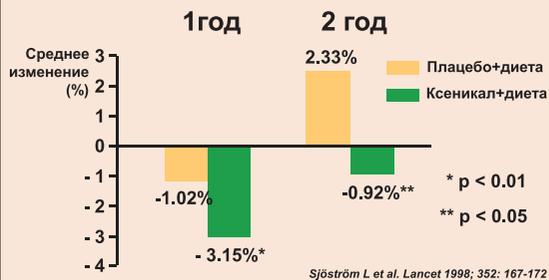
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»

Тел.: + 7 (495) 229-29-99

Факс: + 7 (495) 229-79-99

www.roche.ru

## Ксеникал значительно улучшает показатели гликемии натощак



**Рисунок 4. Влияние Ксеникала на показатели гликемии натощак**

метформина. Так, среднее снижение гликемии натощак в группе Ксеникала составило 2,02 ммоль/л при 0,69 ммоль/л в группе плацебо. На этом фоне отмечено снижение  $HbA_{1c}$ , причем более чем на 0,5% – у 61,3% из группы Ксеникала и 43,3% – из группы плацебо, а на 1,0% и более – у 46% и 29% соответственно (рисунок 2). При лечении Ксеникалом снижение потребности в метформине наблюдалось в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Исследование показало, что лечение Ксеникалом больных СД 2 типа сопровождалось достоверно большим снижением уровней общего холестерина ( $p < 0,001$ ), холестерина ЛНП ( $p < 0,04$ ) (рисунок 3), триглицеридов ( $p < 0,05$ ), аполипопротеина В ( $p < 0,001$ ) и соотношения ЛНП/ЛВП ( $p < 0,001$ ).

В двухгодичном исследовании в группе Ксеникала наблюдалось достоверно большее снижение гипергликемии натощак (рисунок 4). Особое значение имело улучшение компенсации углеводного обмена, сопровождавшееся уменьшением потребности в сульфонилмочевинных препаратах в обеих терапевтических группах. Однако в группе Ксеникала это уменьшение было гораздо более выраженным ( $p = 0,002$ ), чем в группе плацебо. В дополнение к вышесказанному: данные трех 6-месячных и четырех годовых двойных слепых исследований показали, что терапия Ксеникалом приводила к достоверному снижению уровня гликированного гемоглобина (рисунок 5) (3).

Современная стратегия по лечению сахарного диабета 2 типа предполагает раннее назначение инсулина, побочным эффектом которого является прибавка веса, отрицательным образом сказывающаяся на чувствительности периферических тканей к инсулину, эндотелиальную функцию и гемодинамические показатели. Поддержание массы тела представляет ре-

альную проблему у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточным весом или ожирением, получающих инсулин.

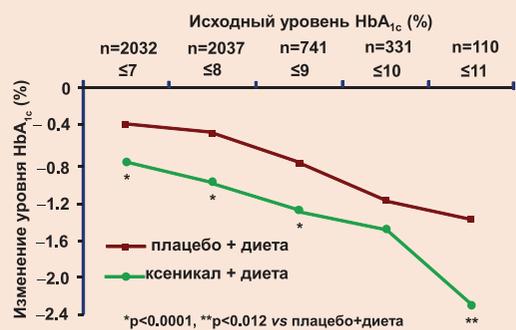
Влияние Ксеникала в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой на динамику веса, углеводный обмен и другие параметры было изучено у тучных больных СД 2 типа, получающих инсулин в ходе годичного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Критерии включения и исключения были те же, что и в исследованиях с метформинном и сульфопрепаратами. Пациенты получали сбалансированную гипокалорийную диету с энергетическим дефицитом 600 ккал в сутки, доля жиров в суточном рационе не превышала 30%.

В исследование было включено 535 пациентов, из которых после рандомизации 266 вошли в группу «Ксеникал + диета + инсулин», а 269 составили контрольную группу – «плацебо + диета + инсулин». Среднее снижение массы тела через 1 год лечения в группе Ксеникала было достоверно больше ( $p < 0,0001$ ), чем в контрольной группе (рисунок 6).

Кроме того, терапия Ксеникалом снижала массу тела на 5% и более, а также на 10% и более у большего числа больных СД 2 типа на инсулинотерапии, по сравнению с группой плацебо.

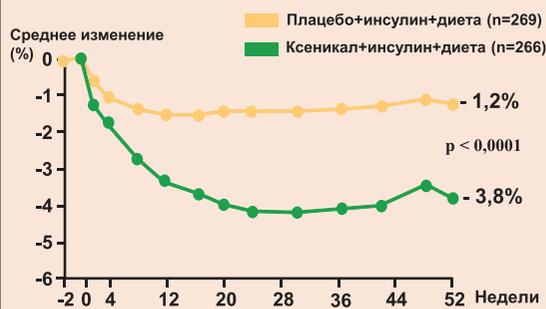
Таким образом, Ксеникал в силу своего специфического механизма действия у тучных больных сахарным диабетом 2 типа независимо от характера антидиабетической терапии способствует снижению веса, улучшению углеводного и липидного обменов, показателей артериального давления. Назначение Ксеникала в составе противодиабетической терапии (метформин, сульфонилмочевина, инсулин) является новой эффективной стратегией терапии сахарного диабета 2 типа у тучных лиц.

## Терапия Ксеникалом 120 мг 3 раза в день достоверно снижала уровень $HbA_{1c}$ , вне зависимости от исходного уровня $HbA_{1c}$



**Рисунок 5. Влияние Ксеникала на уровень гликированного гемоглобина**

## Применение Ксеникала снижает массу тела у больных СД 2 типа на инсулинотерапии



**Рисунок 6. Снижение веса у больных СД 2 типа на инсулинотерапии под влиянием Ксеникала**

## Литература

- Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double blind study // Diabetes Care. 1998. 21, 1288-1294.
- Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: metaanalysis // Diabetes Care. 1999. 22, 33-37.
- DeFronzo R., Pi-Sunyer F.X. Effect of orlistat on  $HbA_{1c}$  levels in overweight or obese patients with type 2 diabetes at differing baseline  $HbA_{1c}$  levels // Diabetes. 2002. 51 (suppl. 2): A 412.

# аптека 2009

## MOSCOW



15-я Международная Специализированная Выставка «Аптека 2009»

15-th International Specialized Exhibition «Apteka 2009»

17-20 марта 2009 года, Москва, МВЦ «Крокус Экспо», Павильон 3

17-20 March 2009, Moscow, Crocus Expo, Pavilion 3



#### MSI Fairs & Exhibitions

125009, Москва, Большая  
Дмитровка ул.,  
д. 7/5, стр. 5  
Тел.: +7 (495) 225-13-38;  
Факс: +7 (495) 225-13-39  
Email:  
aptekamos@msi-fairs.com  
Сайт: www.msi-fairs.ru

#### Expoevents GmbH

Нойдеггергассе, 8/2, 1080  
Вена, Австрия  
Тел.: +43 1 402 89 54;  
Факс: +43 1 402 89 54-54  
e-mail:  
apteka@expoevents.at  
Сайт: www.expoevents.at

организаторы:



при поддержке:



информационные спонсоры:



# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА: ПОДХОД К ТЕРАПИИ



В Санкт-Петербурге 3-5 октября 2008 г. прошел II Международный симпозиум «Диабетическая стопа: хирургия, терапия, реабилитация» под патронажем Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD).

В его ходе его работы были рассмотрены разнообразные проблемы хирургии, ортопедии и реабилитации больных с диабетической стопой.

В симпозиуме приняли участие ведущие зарубежные и отечественные специалисты в области диабета - хирурги, ортопеды и эндокринологи. Научная программа состояла из лекций ведущих специалистов, устных и стендовых докладов, спутниковых симпозиумов. Одна из секций симпозиума была посвящена междисциплинарному подходу к терапии осложнений диабетической стопы.



## MRSA-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ

Основной причиной заболеваемости, госпитализации и смертности больных сахарным диабетом является инфекционное поражение нижних конечностей. Антимикробная терапия больных с различными формами диабетической стопы является одним из важных компонентов консервативного лечения. Инфекция – обычное осложнение

формирующихся язв (ран) на стопе. Неконтролируемая или плохо контролируемая инфекция существенно ухудшает прогноз вероятности сохранения конечности или даже самой жизни.

При инфекциях свежих, ранее не леченных язв стопы основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus* и стрептококки.

Хронические, рецидивирующие или ранее леченные язвы, а также инфекции с высоким риском ампутации конечности имеют, как правило, полимикробную этиологию: *Staphylococcus aureus*, стрептококки группы В, энтерококки, грамотрицательные энтеробактерии, а также анаэробные грамположительные кокки и *Bacteroides spp.*

Ключевыми нарушениями, которые лежат в основе развития язв стопы и их последующего инфицирования у пациентов с сахарным диабетом, являются периферическая нейропатия и ишемия. Наряду с ними, в развитии инфекций стопы у пациентов с сахарным диабетом играют роль нарушения функции иммунной системы. Мы выявили, что у больных СД имеются нарушения на различных этапах иммунного ответа, что является одним из факторов, определяющих высокий риск персистенции, инвазии

микроорганизмов и как следствие, развитие инфекционного процесса. В настоящее время растущую проблему представляет распространение MRSA, которые затрудняют лечение инфекций стопы при сахарном диабете. Частота выделения метициллинорезистентного стафилококка (MRSA) составляет 40%.

Механизмы резистентности к метициллину (оксациллину) формируются в результате приобретения *meсA* гена, который встраивается в специфический участок хромосомы стафилококков и кодирует ПСБ2а (измененный пенициллинсвязывающий белок). Следует отметить, что в резистентной бактериальной популяции экспрессия ПСБ2а может наблюдаться не у всех клеток, поэтому некоторые традиционные *in vitro* тесты для определения чувствительности могут не выявлять резистентность. Кроме *meсA*, на уровень резистентности к метициллину влияют еще как минимум 5 генов.

Факторы патогенности штаммов *Staphylococcus aureus*:

- микрокапсулы образований, обуславливающие адгезию штаммов какой-либо поверхности, позволяющие образовывать пленки, которые защищают от фагоцитов сам микроорганизм;



**А.Б. Земляной,**

д.м.н., Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН

# МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ОСЛОЖНЕНИЙ

- компоненты клеточной мембраны – гликопептиды, выделяемые при разрушении бактериальной стенки, являются определяющим элементом в развитии системной воспалительной реакции;
- различные ферменты – липазы, каталазы, β-лактамазы, которые определяют инвазию распространения микробного агента;
- гемолизины и токсины, тот же лейкоцитин для группы внегоспитальных штаммов обладают повреждающим действием на различные клетки. Выделяют два вида MRSA – внегоспитальный и внутригоспитальный

- неоднократные госпитализации в течение года в связи с рецидивами язв или другими осложнениями;
- длительно существующие раны и язвы – постоянный риск колонизации и развития инфекции;
- эмпирическая антибактериальная терапия, без соответствующего микробиологического контроля, у больных СД является одним из ведущих факторов развития внутригоспитальной инфекции. Клинические проявления MRSA инфекции – упорное, рецидивирующее гнойно-некротическое поражение тканей, несмотря на проведение раз-

ким фактором является назначение широко известных антибактериальных препаратов, микробиологическая и клиническая эффективность которых не имеет должной оценки. У больных сахарным диабетом для лечения MRSA-инфекции целесообразно применение линезолида (Зивокс) как препарата первого ряда. Это обусловлено его высокой проникающей способностью в ткани. Линезолид (Зивокс) активен по отношению к аэробным грамположительным микроорганизмам и анаэробным микроорганизмам.

Интересным фактором действия линезолида (Зивокс) является непосредственное проникновение в зону гнойного очага – 85%. Тогда как у ванкомицина уровень проникновения – менее 10%. По клиническим и микробиологическим показателям была доказана более высокая клиническая эффективность линезолида (Зивокс) по отношению к ванкомицину. Линезолид (Зивокс) также более предпочтителен с экономической точки зрения. Это обусловлено наличием двух форм этого препарата – энтеральной и парентеральной формы (раствор для инфузий, таблетки). Резистентность по отношению к линезолиду в настоящее время не выявляется. Перекрестной резистентности между линезолидом и противомикробными препаратами других классов нет.

Таким образом, метициллинорезистентная стафилококковая инфекция в настоящее время является одной из ведущих причин крайне тяжелого инфекционного процесса с высоким риском рецидивирования, высоких ампутаций и летального исхода. В ближайшем будущем ожидается появление стафилококков не только индифферентных, но и резистентных к ванкомицину. Сегодня ванкомицинорезистентные энтерококки и бактерии, резистентные к карбопенемам, – это штаммы тяжелых внутригоспитальных инфекций, которые также являются показанием для применения линезолида (Зивокс). 

## ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

штамм. Они имеют различные гены, имеют различные факторы патогенности, различную чувствительность к антибактериальным препаратам. Особенностью внутригоспитального штамма MRSA в настоящее время является возрастающая частота выделения этого штамма у больных СД и высокая резистентность к большинству антимикробных препаратов. MRSA устойчив ко всем β-лактамам и имеет ассоциативную устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам, линозамидам.

Характерное распространение инфекционного процесса у внегоспитального штамма – инфекции мягких и кожно-мягких тканей, у внутригоспитального – это широчайший спектр различных нозокомиальных инфекций.

Факторы риска внегоспитального штамма – проживание в местах большого скопления населения и недостаточно чистая среда обитания; внутригоспитального – госпитализация, операции, инвазии, постоянный контакт с медицинским персоналом. Эпидемиологические факторы, определяющие развитие MRSA-инфекции, характерные для больных СД:

- продолжительное лечение в стационаре (пациент проводит в больнице 3-5 недель и дольше);

личных лечебных мероприятий – хирургическая обработка, повторные некрэктомии, перевязки с использованием средств с широким спектром антимикробной активности. Такое течение раневого процесса требует проведения, прежде всего, тщательного микробиологического контроля. Обычные мазки или даже отпечатки не будут достаточно информативными для адекватной оценки микробного состава гнойного очага. Необходимо брать только биопсии, лучше всего в момент хирургического вмешательства, именно глубокие биопсии, наиболее объективно отображают микробный пейзаж гнойно-некротического очага.

MRSA инфекция приводит как к существенному удлинению периода заживления, так и к снижению частоты самостоятельного заживления раны. Имеется достоверная связь между увеличением частоты высоких ампутаций и частотой выделения MRSA. Это обусловлено чаще всего задержкой адекватной антибактериальной терапии (редкий микробиологический контроль, длительная эмпирическая антибактериальная терапия, недостаток должного внимания выделению группы стафилококков непосредственно из гнойно-некротического очага). Другим та-

# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ:



**И.В. Гурьева**, д.м.н., Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Российская медицинская академия последипломного образования

Клинические синдромы, сопровождающиеся болью при сахарном диабете – это, прежде всего, дистальная симметричная полиневропатия, которая составляет более 80% диабетических невропатий, диабетическая амиотрофия, которая может сопровождаться болевым синдромом; фокальные и мультифокальные невропатии, тоннельные невропатии, а также фантомный болевой синдром. Именно в связи с разнообразием клинических синдромокомплексов болевая невропатия – мультидисциплинарная проблема, и лечение этого осложнения сахарного диабета должно объединять эндокринологов, хирургов и неврологов.

Вовлечение в процесс сенсорных волокон вызывает «положительные симптомы», к которым относятся парестезии, дизестезии и боль, а также может сопровождаться «негативной» симптоматикой – снижением чувствительности.

Нейропатическая боль при сахарном диабете у ряда больных персистирует в течение нескольких лет, вызывая как физические, так и эмоциональные страдания, в то время как у других больных исчезает полностью или частично, несмотря на прогрессирующее снижение функции тонких нервных волокон. Хроническая боль является распространенным состоянием, сопровождается снижением качества жизни и ассоциируется с инвалидностью, однако треть больных не получают никакого лечения, 40% больных получают неадекватную терапию и только 2% – лечатся у специалистов по боли.

Непосредственной причиной боли при диабетической полинейропатии и таких сопровождающих ее явлений, как гипералгезия, аллодиния или дизестезия, чаще всего является повреждение А $\beta$ - и С-волокон. Определенную роль в этом процессе играют сенситизация ноцицепторов и связанных с ними С-волокон, эктопическая спонтанная активность частично поврежденных участков нервных волокон и регенерирующих аксональных отростков, эфпатическая (без участия медиатора) передача импульсов от одних аксонов к другим (например, между соматосенсорными и болевыми волокнами). Важная роль также принадлежит вторичной функциональной реорганизации центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации, в частности, центральная сенситизация на уровне задних рогов спинного мозга. Последними исследованиями показано, что диабет поражает все уровни нервной системы – от периферического нерва до голов-

ного мозга. При помощи магнитно-резонансной спектроскопии было выявлено наличие таламической дисфункции при диабетической сенсомоторной полиневропатии. Начало диабетической полиневропатии, как правило, внезапное, и при отсутствии раннего вмешательства ее течение хроническое и прогрессирующее. Снижение или утрата функции тонких нервных волокон приводит к нарушению восприятия боли (боли от прикосновения горячего и укола), а также температурного восприятия – холода (А $\beta$ -волокна) и тепла (С-волокна). При вовлечении толстых (А $\alpha$  и А $\beta$ ) нервных волокон замедляется скорость проведения по нерву и снижается чувствительность к прикосновению, давлению и вибрации, что в тяжелых случаях может приводить к сенсорной атаксии (атаксическая походка).

Ученые пытаются найти разницу между болевыми и безболевыми формами невропатии. Обнаружено, что таламическая дисфункция более выражена у пациентов с безболевыми невропатией. Повидимому, если функция таламуса сохранена, то сохраняется возможность восприятия боли. Получены признаки потери нейрональной функции сенсорных зон коры мозга у пациентов при безболевыми форме невропатии, и именно поэтому больной теряет способность чувствовать болевые стимулы.

В клинической практике невропатия диагностируется с помощью простых инструментов – это простой неврологический сет, как мы его называем, начиная с укола тупой иглой и заканчивая камертоном. Инновационным способом является метод корнеальной конфокальной микроскопии – быстрая неинвазивная методика, которая позволяет по состоянию мелких сосудов роговицы оценить ранние нарушения тонких нервных волокон, провести их визуальную оценку, документировать эти расстрой-

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ства. Для количественной оценки степени выраженности сенсорной невропатии мы пользуемся различными шкалами: в частности, шкалой Total Symptoms Score, которая регламентирована для протоколов различных клинических исследований. Это фактически метод опроса, результаты которого суммируются по различным симптомам в зависимости от его силы и частоты встречаемости. Считается, что симптомная невропатия достаточно выражена, если TSS больше 5-6 условных единиц. Очень удобным способом для скрининга и оценки выраженности болевого синдрома является обычная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) или цифровая шкала Ликерта.

Хроническая боль – это не только симптом заболевания, но и болезнь сама по себе, и она требует обязательного лечения. Согласно последним рекомендациям Европейской Федерации Неврологических обществ (EFNS Guidelines, 2006), на основании анализа исследований, основанных на доказательной медицине, были сделаны следующие рекомендации. Установлена и подтверждена эффективность трициклических антидепрессантов, которыми мы до сих пор пользуемся, например, amitриптилин (характеризуется большим количеством побочных эффектов), прегабалин, габапентин, дулоксетин, венлафлаксин, опиоиды, трамадол.

Этот перечень препаратов имеется в арсенале современных российских эндокринологов для лечения больных с невропатической болью. Итак, первый выбор врачей – это препараты прегабалин и габапентин, трициклические антидепрессанты; препараты второго ряда – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, и третий уровень, если вышеперечисленные препараты не приводят к нужному эффекту, – назначение комбинаций,

возможно добавление опиоидных анальгетиков.

Прегабалин (Лирика) – препарат, по которому проведено наибольшее количество исследований. Основное действие препарата Лирика – это модуляция активности нейронов на уровне синапсов, в результате чего происходит деполаризация мембран и уменьшается выброс раздражающих нейротрансмиттеров, которые усиливают импульсы болевого возбуждения и раздражения. Модулирующее действие препарата относится как к невропатической боли, так и к эпилепсии. В клинических исследованиях Лирика (прегабалин) показала высокую эффективность при самых различных состояниях, сопровождающихся невропатической болью. Интересно, что препарат очень быстро снижает болевой синдром, фактически на 3 день нормализуется сон и на 60% снижается интенсивность боли (уже через 6 недель). У 76% больных достигается более 50% снижения боли, что расценивается как очень высокая обезболивающая активность.

Лирика при приеме имеет линейную фармакокинетику, т.е. наблюдается очень быстрое повышение концентрации в тканях и достижение дозозависимого эффекта. Подбор препарата чрезвычайно прост. При применении Лирики сложной титрации не происходит. Как правило, мы начинаем с 2 таблеток в день (150 мг), при необходимости достигается максимальная дозировка в 600 мг.

Лирика (прегабалин) хорошо переносится. Побочные эффекты препарата были обнаружены в контролируемых клинических исследованиях у 7% больных. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1-2 дня приема и прекращаясь на 2-4 неделе терапии. Эти данные позволяют говорить о Лирике как об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии болевого синдрома. 



# ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ



**И.А. Строков**, к.м.н., доцент, Кафедра нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова

С жалобами на ощущение боли пациенты приходят к врачам всех специальностей, так как боль имеет защитную функцию, она предупреждает о повреждении ткани. Проблема боли в России уделяется большое внимание. Создана Российская ассоциация по изучению боли, издается журнал «Боль», выпускаются монографии по проблеме боли. В клинике врачи чаще всего сталкиваются с невропатической болью, которая, согласно определению экспертов по проблеме боли 2007 г., обусловлена поражением соматосенсорной системы. Скорее всего, эта дефиниция не является окончательной и будет уточняться. Невропатическая боль возникает при заболеваниях периферической и центральной нервной системы и характеризуется стреляющими и жгучими болями. Наиболее часто в клинике врачи сталкиваются с периферическими невропатическими болями при радикулопатиях и диабетической полиневропатии. Центральные невропатические боли возникают после инсультов, при травмах спинного мозга. Кроме спонтанной боли, могут быть стимулозависимые боли. Например, аллодиния, когда прикосновение постельного белья вызывает интенсивную боль. Вместе с ноцицептив-

ными структурами могут поражаться рядом расположенные нервные образования, проводящие глубокую чувствительность, и нервные структуры, обеспечивающие движения. Особенно типично это для периферической невропатической боли, так как в нерве все волокна (двигательные, чувствительные, автономные) располагаются рядом друг с другом. Поэтому возможно обрмление болевой симптоматики другими сенсорными симптомами, двигательным (парезы) или вегетативным (появление отеков, изменения кожи) дефектом. В основе развития невропатической боли лежат различные механизмы повышения возбудимости болевых рецепторов и нервных волокон, нейронов ЦНС. При периферическом поражении на болевых нервных волокнах появляется много натриевых каналов и возникают эктопические очаги возбуждения. Болевые нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми, и в этих условиях страдают нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, которые блокируют боль на уровне заднего рога спинного мозга. Клиническую симптоматику при невропатической боли можно подтвердить объективными методами исследования состояния нервных волокон и тестированием

порогов возбудимости болевых рецепторов. Не существует объективного способа для измерения интенсивности боли. Интенсивность боли измеряют с помощью визуально-аналоговой шкалы, когда больной сам оценивает интенсивность боли. В последнее время клиницисты получили возможность оценить характер боли с помощью опросников, которые позволяют определить, является ли боль невропатической. Опросник DN4 содержит 10 вопросов, на которые нужно ответить «да» или «нет». Если получаете более 4 положительных ответов, то можно с точностью до 80% утверждать, что боль невропатическая. Согласно европейским рекомендациям, для лечения невропатической боли применяются местные анестетики, антидепрессанты и антиконвульсанты. Прекрасно зарекомендовал себя прегабалин (препарат Лирика, американской фирмы Pfizer), который блокирует особый белок вольтаж-зависимых кальциевых каналов, что приводит к уменьшению боли. Препарат имеет отличную линейную зависимость и биодоступность – увеличивая его дозу, вы действительно увеличиваете концентрацию препарата в плазме крови. Лирику можно принимать с пищей, 2 раза в день в максимальной дозе от 150 до 600 мг. Постоянная концентрация препарата в плазме достигается в течение 24 часов. Лирика быстро уменьшает невропатические боли при всех типах невропатической боли, и уже после 3 дней применения препарата достигается прекрасный результат. Препарат не вызывает развития толерантности вне зависимости от длительности его применения. Побочных эффектов у прегабалина немного, и они непродолжительны. Невропатические боли чаще возникают у пожилых людей, поэтому замечательно, что пожилые и молодые люди реагируют на Лирику одинаково. Можно сказать, что врачи получили для использования при невропатической боли высокоэффективный и безопасный препарат.



# Нейропатическая БОЛЬ?

## «Лирика» — препарат выбора

- Видимый эффект через 3 дня
- Значительное снижение боли
- Удобное дозирование

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата «Лирика» (прегабалин)

«Лирика» (прегабалин) является аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что «Лирика» (прегабалин) связывается с дополнительной субъединицей ( $\alpha 2$ -дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, приводя к снижению повышенного возбуждения нейронов, что объясняет его анальгетическое и противосудорожное действие.

**Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, возможное наличие редких наследственных заболеваний (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут. в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. **Побочные эффекты:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 9000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 13 и 7% соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение и сонливость, в зависимости их от субъективной переносимости. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Прегабалин выводится с мочой в основном в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Препарат «Лирика» может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

# Итоги пятилетнего исследования эффективности фибрата третьего поколения FIELD

На конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes (EASD), прошедшем 9 сентября 2008 года в Риме, были подведены итоги пятилетнего исследования эффективности фибрата третьего поколения FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). Показана высокая эффективность длительного применения фенофибрата для предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наилучшие результаты достигаются при применении фенофибрата у больных не только с сахарным диабетом типа 2, но и с сопутствующим метаболическим синдромом.

Группа исследователей под руководством R. O'Brien, проводящая научную работу FIELD в исследовательском центре NHMRC Clinical Trials Centre на базе Университета Сидней (Австралия), опубликовала статью «Клиническая значимость метаболического синдрома и его компонентов в подтвержденном сахарном диабете типа 2» («The clinical value of metabolic syndrome and its components in established type 2 diabetes mellitus: the FIELD trial»).

**Дизайн и цель исследования.** В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FIELD приняли участие 9795 пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. Исследование продлилось 5 лет. У этих пациентов за период наблюдения отмечено около 1300 сердечно-сосудистых заболеваний. Первичной целью исследования было изучение взаимозависимости развития осложнений сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2 и различных проявлений метаболического синдрома.

**Материалы и методы.** Пациенты были распределены на 5

групп в соответствии с наличием у каждого индивида тех или иных проявлений метаболического синдрома: I группа повышенного уровня артериального давления или леченной артериальной гипертензии; II группа сниженного для соответствующего пола значений липопротеидов низкой плотности; III группа увеличенного уровня триглицеридов; IV группа увеличения окружности талии; V группа нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета в соответствии с модифицированными критериями ATP III или наличия 3 и более признаков метаболического синдрома. В каждой группе оценивалась частота развития различной кардиоваскулярной патологии за 5 лет наблюдения.

**Результаты исследования.** 84% обследованных лиц имели метаболический синдром на основании наличия вышеприведенных критериев: у 84% отмечалось повышенное артериальное давление, у 68% имелось увеличение окружности талии, у 59% был снижен уровень липопротеидов низкой плотности, и у 52% – высокий уровень триглицеридов. Существенное повышение уровня триглицеридов отмечалось у 25% обследованных лиц, и у 20% оно сочеталось с низким уровнем липопротеидов низкой плотности. У всех пациентов с различными проявлениями метаболического синдрома, за исключением увеличения талии, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний была достоверно выше, чем у лиц, не имеющих метаболического синдрома. Самая высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений наблюдалась у лиц с высокой гипертриглицеридемией в сочетании с низким уровнем липопротеидов низкой плотности.

Прием фенофибрата в течение 5 лет пропорционально сни-

жал частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с и без метаболического синдрома на 11 и 12% соответственно. В то же время пропорциональное снижение риска развития кардиоваскулярной патологии от приема фенофибрата составило 27% при наличии выраженной дислипидемии по сравнению с 6% во всех остальных группах. Анализ индивидуального риска проводился по возрасту, полу, наличию предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и уровню HbA1c (гликозилированного гемоглобина), а также низкому уровню липопротеидов низкой плотности и повышенному артериальному давлению. Эти факторы являлись независимыми факторами риска ( $p < 0,001$ ), в то же время увеличение талии ( $p = 0,52$ ) и высокий уровень холестерина ( $p = 0,069$ ) такого влияния не оказывали.

**В заключении** исследователи делают вывод, что при доказанном сахарном диабете типа 2 наличие развернутого метаболического синдрома или любых его проявлений, за исключением увеличения талии, существенно повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии. Эффективность применения фенофибратов аналогична как при отсутствии, так и при наличии метаболического синдрома. Однако клинический эффект фенофибрата существенно лучше у лиц группы высокого риска с высокой гипертриглицеридемией и низким уровнем липопротеидов низкой плотности. Наилучшие результаты достигаются при применении фенофибрата у больных не только с сахарным диабетом типа 2, но и с сопутствующим метаболическим синдромом, имеющим выраженную диабетическую дислипидемию. 

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

# ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА 2 ТИПА

Всего 1 таблетка в сутки  
В любое удобное время

**ТРАЙКОР 145 мг**  
ФЕНОФИБРАТ

## **В**идимые эффекты терапии

- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии<sup>1</sup>
- На 47% снижает ампутации по причине диабета<sup>1</sup>
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза<sup>2</sup>



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

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



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

БАЕТА® начинает работать с 1<sup>го</sup> дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля<sup>1,2,3</sup>

Эффективное снижение и стабилизация\* HbA<sub>1c</sub>

-1.1%

-4.7 кг

Прогрессирующее снижение веса

\* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA<sub>1c</sub>, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.<sup>4</sup>

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

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

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

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

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

END-AD-257-170507

БАЕТА® является зарегистрированной торговой маркой Амелин Фармасьютикалс Инк.



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

