

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 5

2012

эндокринология

Тема номера: профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

Интервью с академиком РАМН Р.Г. ОГАНОВЫМ

Консенсус эндокринолога и кардиолога: план лечения типичного пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом

Особенности сердечно-сосудистой профилактики у женщин группы кардиометаболического риска

Гипотензивная эффективность и метаболическая безопасность ингибитора АПФ в сравнении с сартанами

Дискуссия

Эффективность и безопасность сахароснижающей терапии препаратами сульфонилмочевины

Клинические исследования

Фармакоэкономические аспекты гипогликемической терапии линаглиптином

Применение Актовегина у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

Слово научного редактора



*Ашот Мусаелович МКРТУМЯН,
д. м. н., профессор, заведующий кафедрой
эндокринологии и диабетологии
Московского государственного
медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова*

Дорогие читатели нашего журнала!

Вот и прошли ноябрьские дни, насыщенные различными праздниками. И среди них – Всемирный день борьбы с диабетом, столь близкий сердцу каждого эндокринолога, диабетолога и диабетика. В этот день в 1891 году родился сэр Фредерик Грант Бантинг – канадский физиолог и врач, один из открывателей гормона инсулина, ставший (совместно с Джоном Маклеодом) лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине 1923 года. В знак признания заслуг Ф. Бантинга Всемирный день борьбы с диабетом отмечается в его день рождения – 14 ноября.

С тех пор прошло много лет, однако до настоящего времени продолжают исследования по секреции инсулина. Первыми стимуляторами секреции собственного инсулина, которые были открыты и внедрены в клиническую практику, стали производные сульфонилмочевины. Препараты сульфонилмочевины уже более полувека успешно применяются в терапии сахарного диабета 2 типа. Они имеют большую доказательную базу по эффективности и безопасности, в связи с чем заняли достойное место во всех национальных и международных алгоритмах лечения сахарного диабета 2 типа.

Одна из основных тем этого номера журнала «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология» – препараты сульфонилмочевины, нашедшие широкое применение в клинической практике. Конечно же, группа сульфонилмочевины одна, а препараты разные. В этом выпуске журнала мы публикуем статьи ведущих отечественных ученых без редакторской правки, приглашаем на дискуссию и ждем ваших откликов.

Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
Г. МАНУКЯН
(pharmprojekt@yandex.ru)

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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)

Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Тема номера: профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

Академик Р.Г. ОГАНОВ: «Эпидемия сахарного диабета может стать серьезным
препятствием на пути снижения сердечно-сосудистой заболеваемости» 2

*Междисциплинарный образовательный проект компании «Новартис»
«По правилам врачебного искусства»*

Особенности ведения пациента с артериальной гипертензией
и эндокринными нарушениями 6

И.В. КУЗНЕЦОВА, В.Б. МЫЧКА, М.Ю. КИРИЛЛОВА, Н.А. ВОЙЧЕНКО,
Р.Г. ОГАНОВ

Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики
сердечно-сосудистых заболеваний? 12

С.В. НЕДОГОДА, А.А. ЛЕДЯЕВА, Е.В. ЧУМАЧОК, В.В. ЦОМА, Г.Г. МАЗИНА,
А.С. САЛАСЮК, И.Н. БАРЫКИНА

Сравнительная эффективность ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов
ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением 20

Сахароснижающая терапия

Н.А. ПЕТУНИНА, Э.Р. ХАСАНОВА

Препараты сульфонилмочевины в современных алгоритмах ведения
больных сахарным диабетом 2 типа 28

А.А. АЛЕКСАНДРОВ

«Флорентийская перспектива»: механизмы формирования 40

Е.В. ПЕКАРЕВА

Положительные эффекты гликлазида МВ в терапии
сахарного диабета 2 типа 46

А.В. РУДАКОВА

Фармакоэкономические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа
ингибитором дипептидилпептидазы-4 линаглиптином 50

Осложнения сахарного диабета

А.С. КОТОВ, Ю.В. ЕЛИСЕЕВ

Современные представления о лечении диабетической полинейропатии 58

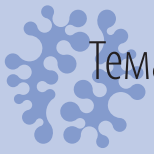
Н.А. ЧЕРНИКОВА

Диабетическая автономная нейропатия: проблемы и решения 62

В.Т. КРИВИХИН, О.С. АМБРОСИМОВА, М.Е. ЕЛИСЕЕВА, Д.В. КРИВИХИН

Применение Актовегина у больных с гнойно-некротическими осложнениями
синдрома диабетической стопы 68

Литература 74



Академик Р.Г. ОГАНОВ: «Эпидемия сахарного диабета может стать серьезным препятствием на пути снижения сердечно-сосудистой заболеваемости»



Известно, что сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти в общей популяции. До 75% случаев смерти больных сахарным диабетом 2 типа обусловлены именно сердечно-сосудистыми причинами. Об общности сердечно-сосудистых и метаболических рисков, о профилактике, диагностике и лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями углеводного обмена с нашим корреспондентом беседует руководитель отдела Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, академик РАМН, д. м. н., профессор Рафаэль Гегамович ОГАНОВ.



Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

– По статистике сердечно-сосудистая заболеваемость во всем мире снижается. В то же время заболеваемость сахарным диабетом растет высокими темпами. С чем это связано?

– Отрадно отметить, что начиная с 2003 г. и в нашей стране смертность от сердечно-сосудистых заболеваний начала снижаться. Эта тенденция сохраняется по сей день. Однако стандартизированные коэффициенты смертности в Российской Федерации все еще в 4–5 раз выше, чем в странах Евросоюза. Из основных факторов риска, вносящих вклад в преждевременную смертность российского населения в целом, первое место занимает артериальная гипертония (33,5%), далее следуют гиперхолестеринемия (23%), курение (17%), недостаток овощей и фруктов (12,9%), избыточная масса тела (12,5%), злоупотребление алкоголем (11,9%) и гиподинамия (9%). Известно, что рост сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен особенностями образа жизни и связанными с ними факторами риска, к которым, в том числе, относятся избыточная масса тела, метаболический синдром, сахарный диабет. Распространение же ожирения и сахарного диабета в мире в последние десятилетия приняло масштабы настоящей эпидемии, что может стать существенным препятствием на пути снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, которая продолжает занимать лидирующую позицию среди всех причин смертности.

– Можно ли считать сахарный диабет предиктором развития сердечно-сосудистых событий?

– Сахарный диабет увеличивает риск всех основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мы хорошо знаем, что больные сахарным диабетом начинают лечиться у эндокринологов, а заканчивают у кардиологов. Сахарный диабет – это нарушение углеводного обмена, при котором происходит очень много разных событий, приводящих к возникновению атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. Таким образом, на первом месте стоят нарушения углеводного обмена, метаболический синдром, развитие сахарного диабета 2 типа, а уже потом развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что у мужчин с сахарным диабетом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2–3 раза, а у женщин – в 3–5 раз, по сравнению с лицами без диабета.

– Означает ли это, что у женщин и у мужчин сердечно-сосудистые заболевания протекают по-разному и женщины подвержены большему риску, хотя статистика показывает, что они живут дольше?

– Действительно, согласно статистике, у российских женщин ожидаемая продолжительность жизни на 12–13 лет больше, чем у мужчин. В западных странах эта разница составляет 5 лет. Дело в том, что сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные

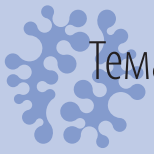
атеросклерозом, у женщин развиваются на 7–10 лет позже, чем у мужчин. В репродуктивном возрасте у слабого пола есть гормональная защита, которой нет у сильного пола. Однако в период менопаузы эта защита дает сбой, что сказывается на росте массы тела. Как следствие, у женщин постменопаузального периода увеличивается частота метаболического синдрома и сахарного диабета. Основной причиной смерти женщин в возрасте после 65 лет являются именно сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом. Если женщины вовремя и грамотно начинают применять заместительную гормональную терапию, то риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снижается на 30%. Ну и не следует забывать, что женщины живут дольше мужчин, потому что в большей степени привержены лечению и внимательнее следят за своим здоровьем.

– Какие клинические признаки должны вызвать настороженность врача в отношении сахарного диабета и сердечно-сосудистых рисков?

– Прежде всего – избыточная масса тела. Среди лиц с избыточной массой тела, как правило, больше людей с нарушениями углеводного обмена и с артериальной гипертонией. А значит, как только к кардиологу на прием приходит пациент с ожирением, мы должны предположить у него наличие метаболического фактора риска. Что необходимо сделать, чтобы подтвердить или опровергнуть подозрение? Во-первых, врач должен собрать анамнез, подробно расспросив пациента о родителях. Информация о том, что родители умерли рано (отец в возрасте до 55 лет, мать – до 65 лет) от сердечно-сосудистой патологии или болели сахарным диабетом и впоследствии умерли от инсульта или инфаркта, должна насторожить врача в отношении неблагоприятной наследственности у пациента. Во-вторых, врач должен провести два простых исследования: измерить артериальное давление, которое в норме должно быть ниже 140/90 мм рт. ст., и измерить окружность талии. Согласно прежним рекомендациям, если у мужчины окружность талии больше 102 сантиметров, а у женщины – 88 см, то у них так называемое абдоминальное ожирение, или ожирение по мужскому типу, – гораздо более опасное, чем ожирение, которое мы оцениваем по параметру «индекс массы тела». Европейские рекомендации установили более жесткую планку: в норме окружность талии у мужчин не должна превышать 94 см, а у женщин – 80 см. Как бы то ни было, наличие абдоминального ожирения является одним из основных диагностических критериев метаболических нарушений, вплоть до сахарного диабета.

Если у пациента имеется абдоминальное ожирение и повышенный уровень артериального давления, для постановки диагноза врачу необходимы данные лабораторных исследований – биохимического анализа крови, желательного развернутого, чтобы проверить

эндокринология



Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

уровень триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, а также уровень гликемии натощак. Если показатели не в норме, проводится глюкозотолерантный тест. Таким образом, абдоминальное ожирение в сочетании с повышенным артериальным давлением и высоким уровнем гликемии натощак либо с пониженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и повышенным – триглицеридов позволяют врачу поставить правильный диагноз и выбрать оптимальную тактику лечения.

– Какой должна быть оптимальная тактика лечения пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом?

– В первую очередь, такому больному необходимо изменить образ жизни – это низкокалорийная диета, отказ от курения и разумная физическая нагрузка. Человеку с ожирением обязательно следует сократить потребление калорий, включив в рацион больше продуктов растительного происхождения. Он должен быть физически активным. В день, например, желательно проходить не менее 10 тысяч шагов. Это 30 минут интенсивной ходьбы. Полный отказ от курения также обязателен, поскольку это снижает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний на 50%. К выбору фармакотерапии нужно подходить индивидуально. Многие препараты, например, диуретики или бета-адреноблокаторы, которые мы широко используем в кардиологии для лечения стенокардии и сердечной недостаточности, нарушений ритма, неблагоприятно влияют на углеводный обмен, поэтому их нельзя считать препаратами первого выбора у пациента с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми нарушениями. Подчеркну: речь идет о старте терапии, а не о случаях, когда при анализе всех факторов врач приходит к выводу, что польза от применения этих препаратов превышает риск побочных эффектов. Итак, на начальном этапе лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нарушением углеводного обмена следует применять метаболически нейтральные препараты. Таковыми считаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сартаны и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Их можно в первую очередь назначать больным СД 2 типа с артериальной гипертонией.

– Если ожирение и сахарный диабет увеличивают количество кардиологических больных, как объяснить наметившуюся в нашей стране тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин?

– Эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний началась во второй половине прошлого века. Первыми тревогу забили американцы, которые после Второй мировой войны оказались в более благоприятных условиях и широко пользовались всеми благами цивилизации, в отличие от жителей европейских стран и России.

В США провели первое проспективное эпидемиологическое исследование – Фремингемское, – начатое в 1949 г. и продолжавшееся 25 лет, результаты которого показали, что эпидемия в основном обусловлена образом жизни и связанными с ним факторами риска. Более того, в ходе исследования было установлено, что коррекция этих факторов риска, изменение образа жизни должны привести к снижению заболеваемости и смертности от болезней сердечно-сосудистой системы. Безусловно, в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний нельзя исключить и генетический фактор, но наследственность – это, скорее, предрасположенность, чем неизбежность. Когда люди из страны с низкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний эмигрируют в страну с их высокой распространенностью, они начинают болеть и умирать от этих болезней, потому что перенимают образ жизни и характер питания коренных жителей.

Я могу только предположить, что снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России, во-первых, связано с изменением образа жизни, поскольку все больше людей выбирают здоровый образ жизни, а во-вторых, обусловлено развитием высоких технологий, оказанием более квалифицированной медицинской помощи населению, особенно в крупных городах. Однако, повторю, это мои предположения. Чтобы знать наверняка, необходимо опираться на данные длительных одномоментных и проспективных эпидемиологических исследований, а у нас до последнего времени если и проводились какие-то исследования, то они носили локальный характер.

В этом году ситуация кардинально изменилась – Минздрав РФ целенаправленно выделяет денежные средства на проведение широкомасштабного проспективного эпидемиологического исследования по изучению распространенности факторов риска, динамики их развития и влияния на развитие различных заболеваний. В нем примут участие 12 российских регионов, различающихся по экономическому и географическому положению. К стратегической задаче столь крупного исследования относится выявление общего для нескольких заболеваний блока факторов риска. Впоследствии путем целенаправленного воздействия на эти факторы риска мы сможем изменить к лучшему ситуацию с заболеваемостью и смертностью. На сегодняшний день существующие методы лечения болезней, связанных с атеросклерозом, – медикаментозные и хирургические (эндоваскулярные вмешательства, ангиопластика, аортокоронарное шунтирование) – помогают справиться с заболеванием, улучшить качество жизни больного, но не излечить его, ведь мы не устраняем причины, лежащие в основе сердечно-сосудистого заболевания. Самой реальной профилактической стратегией общепризнанно является популяционная стратегия, направленная на пропаганду и внедрение здорового образа жизни. ❁

Министерство здравоохранения РФ

**Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ**

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

ОРГКОМИТЕТ:

**В г. Москве: Российский кардиологический
научно-производственный комплекс МЗ РФ**

**Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а.**

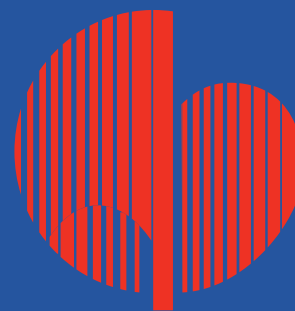
**Телефоны для справок: (495) 414-62-70,
тел. факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51**

Вся информация на сайте:

WWW.CARDIOWEB.RU

E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU

Тезисы принимаются до 01.10.2012 г.

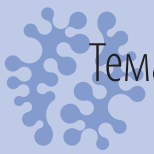


**«Неотложная
кардиология –
2012»**

V Всероссийская конференция

**28 – 29 ноября 2012 года
г. Москва**





Особенности ведения пациента с артериальной гипертонией и эндокринными нарушениями

Компания «Новартис», чьи исследования и разработки инновационных продуктов в сфере медицины позволяют существенно улучшить качество жизни людей, применяет нетрадиционные подходы к решению многих задач. Пример тому – междисциплинарный образовательный проект «По правилам врачебного искусства», координатором которого выступила заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК медицинских работников РУДН, профессор кафедры внутренних болезней МГУ, д. м. н. Жанна Давидовна КОБАЛАВА.

6 сентября 2012 г. состоялось первое мероприятие в рамках проекта – семинар «Особенности ведения пациента с артериальной гипертонией и эндокринными нарушениями», в котором также принял участие заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, д. м. н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.

Ведущие отечественные эксперты в области кардиологии и эндокринологии разобрали типичный клинический случай пациента с артериальной гипертонией и сахарным диабетом и выработали совместный мультидисциплинарный план лечения такого пациента.



Профессор Ж.Д. Кобалава



Профессор А.М. Мкртумян

Пациент с осложненной артериальной гипертонией: позиция кардиолога

В современной медицине возможности лечения и представления о заболеваниях меняются очень быстро. «Сегодня уже никого не удивляет, что диабет – это сердечно-сосудистая преждевременная патология, а артериальная гипертония все больше напоминает эндокринное заболевание. И большинство случаев артериальной гипертонии, с которыми сталкиваются в клинической практике терапевты и кардиологи, имеют отягощающие факторы в виде нарушений углеводного обмена. Именно поэтому термин “диабетическое сердце” прочно вошел в нашу жизнь», – отметила профессор Ж.Д. Кобалава.

Высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета (СД) обусловлен следующими особенностями профиля артериального давления (АД): недостаточным снижением АД во время сна, ортостатической гипотонией и АГ в положении лежа,



Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

высокой вариабельностью АД вследствие ортостатических и постпрандиальных колебаний АД, высокой распространенностью скрытой АГ и высокой частотой рефрактерной АГ. Среди предикторов неконтролируемой и рефрактерной АГ первые два места принадлежат сахарному диабету и метаболическому синдрому. В свою очередь, у больного с СД отмечается кардиомиопатия, хроническая болезнь почек, ригидные артерии, неалкогольная жировая болезнь печени, абдоминальное ожирение и дисфункция микроциркуляторного русла – множественное поражение органов-мишеней.

«Многофакторный патогенез АГ и СД предполагает использование рациональной комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии. Для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений такая терапия должна быть интенсивной и инициироваться на самых ранних этапах развития заболевания, а значит, выбор начальной тактики лечения у таких пациентов приобретает огромное значение», – комментирует профессор Ж.Д. Кобалава. В настоящее время в клинической практике используются по крайней мере два подхода к комбинированной гипотензивной терапии: интенсивный – с применением двухкомпонентной комбинации (например, «валсартан + амлодипин») – и экстенсивный – с применением трехкомпонентной комбинации (например, «валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид»). В 2009 г. на основании данных доказательной медицины, продемонстрировавших более высокую эффективность в отношении снижения АД (> 3 мм рт. ст.) тройной комбинации по сравнению с двойной, Федеральное агентство по надзору за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration, FDA) США внесло в свои рекомендации комбинацию «валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид». А в 2010 г. была зарегистрирована первая современная трехкомпонентная фиксированная комбинация для лечения АГ (препарат Ко-Эксфорж). Таким образом, современные рекомендации по лечению пациентов с АГ допускают возможность использования комбинированной терапии в качестве стартовой у пациентов с АГ 2–3-й степени или относящихся к группе высокого риска. У пациентов с АГ 2–3-й степени и нарушениями углеводного обмена профессор Ж.Д. Кобалава рекомендовала применять в случае неэффективности монотерапии двухкомпонентную комбинацию, а при неэффективности двухкомпонентной терапии – трехкомпонентную.

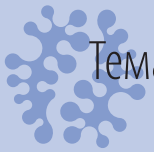
Коморбидный пациент с метаболическим синдромом / сахарным диабетом: позиция эндокринолога

Распространенность СД в мире достигла эпидемического уровня и продолжает неуклонно расти – согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. численность больных СД достигнет порядка 500 млн человек, из которых

Многофакторный патогенез АГ и СД предполагает использование рациональной комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии. Для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений такая терапия должна быть интенсивной и инициироваться на самых ранних этапах развития заболевания, а значит, выбор начальной тактики лечения у таких пациентов приобретает огромное значение.

90% – это больные СД 2 типа. Вот почему профессор А.М. Мкртумян в начале своего выступления назвал сахарный диабет чумой третьего тысячелетия. Увеличение распространенности СД влечет за собой повышение частоты сосудистых осложнений, которые могут стать причиной слепоты, хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта и др. «Каждый шестой слепой житель планеты потерял зрение вследствие сахарного диабета. Каждый седьмой ампутант планеты, потерявший конечность вследствие нетравматической ампутации, – это диабетик. Один из трех пациентов, нуждающихся в трансплантации почек или находящихся на постоянном гемодиализе, болен сахарным диабетом», – привел неутешительную статистику докладчик.

На сегодняшний день многие исследователи считают, что именно метаболический синдром (МС) является предпосылкой к развитию СД 2 типа и способствует ускорению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Согласно данным, представленным профессором А.М. Мкртумяном, МС отмечается у каждого четвертого жителя планеты. При этом МС имеют 24–50% больных ИБС, 50% больных АГ, 85% пациентов с низкой плотностью (ХС ЛПВП) и высоким – триглицеридов (ТГ), 87% больных СД 2 типа. Основным компонентом МС является абдоминальное ожирение, а ключевым связующим звеном всех его компонентов – инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия. Абдоминальное ожирение в качестве основного критерия МС было закреплено в последней редакции диагностических критериев МС, выпущенной Международной диабетической федерацией (International Diabetes Federation, IDF) в 2005 г. Согласно этому документу, МС можно диагностировать, если у пациента отмечается абдоминальное ожирение (окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин), а также имеются хотя бы два из следующих четырех факторов: уровень ТГ > 1,7 ммоль/л, уровень ХС ЛПВП



Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

Сахароснижающая терапия должна представлять собой баланс между эффективностью и безопасностью. Только глубокие знания в области этиологии, патогенеза, диагностики, профилактики и лечения артериальной гипертензии и сахарного диабета позволяют из широкой линейки лекарственных средств адресно выбрать необходимый для конкретного больного препарат.

< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин, АД \geq 130/85 мм рт. ст., уровень глюкозы в плазме крови натощак > 5,6 ммоль/л.

Инсулинорезистентность – это эволюционно закрепленный механизм выживания человека в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Благодаря ИР энергия накапливается в виде отложений жира, запасов которого должно быть достаточно, чтобы пережить голод. В наши дни, в эпоху пищевого изобилия и малоподвижного образа жизни, сохранившиеся в генетической памяти человека механизмы ИР продолжают работать на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннему атеросклерозу, АГ и СД 2 типа. ИР жировой ткани проявляется в том, что адипоциты становятся нечувствительными к антилипидитическому действию инсулина, что способствует выходу в кровь свободных жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты поступают в печень, где становятся основным источником образования липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышается процесс глюконеогенеза, происходит повышение уровня гликемии натощак. Установлено, что ИР предшествует клинической манифестации СД 2 типа и происходит при нарушении функциональной способности 40% бета-клеток поджелудочной железы. Формирование сосудистых осложнений, которые являются главной причиной инвалидизации пациентов с СД, происходит именно на этом этапе развития заболевания. «Генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности реализуется и клинически проявляется только при наличии внешних факторов – избыточно высококалорийного питания и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют развитию абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот и, следовательно, усилению резистентности к инсулину, – комментирует профессор А.М. Мкртумян. – Поэтому условием успешного терапевтического вмешательства является снижение веса, влекущее за собой уменьшение выраженности инсулинорезистентности».

Не вызывает сомнений, что контроль гликемии при СД является основой профилактики сосудистых осложнений. Интегральным показателем гликемического контроля является оптимальный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). В 2011 г. ВОЗ одобрила использование параметра уровня HbA1c для диагностики СД и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ): в качестве диагностического критерия СД принят уровень HbA1c \geq 6,5%, НТГ – 5,6–6,5%. «Если уровень гликированного гемоглобина равен 6,5%, то, несмотря на нормальный показатель гликемии натощак, вы имеете право поставить диагноз “сахарный диабет”», – пояснил профессор А.М. Мкртумян. Он также подчеркнул значимость НТГ как показателя возможной макроангиопатии, поскольку, согласно данным исследований, при НТГ возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. К самостоятельным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относится также постпрандиальная гипергликемия. К сожалению, констатировал докладчик, из-за сложного патогенеза СД 2 типа и длительного скрытого течения заболевания в современной клинической практике диагноз СД 2 типа чаще всего устанавливается одновременно с появлением у пациента первого макроvascularного осложнения – острого инфаркта миокарда или инсульта, которое и становится поводом для обследования.

Профилактика прогрессирования СД и сопутствующих ему сосудистых осложнений включает в себя компенсацию углеводного обмена, отказ от курения, увеличение физической активности, снижение массы тела, коррекцию АД и дислипидемии, профилактику гиперкоагуляции и тромбоза. Сахароснижающая терапия должна представлять собой баланс между эффективностью и безопасностью. Доказано, что сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход чаще встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами, особенно с тяжелыми гипогликемиями. Одним из самых эффективных и безопасных терапевтических методов у больных СД 2 типа с хронической почечной недостаточностью, АГ и другими сосудистыми нарушениями, по мнению докладчика, является применение препарата вилдаглиптин в качестве монотерапии или в комбинации с метформином.

Предваряя разбор клинического случая пациента с СД и АГ, профессор А.М. Мкртумян напомнил слушателям высказывание знаменитого русского врача, профессора М.Я. Мудрова о том, что врачевание состоит в лечении не болезни, но больного, и подчеркнул: только глубокие знания в области этиологии, патогенеза, диагностики, профилактики и лечения артериальной гипертензии и сахарного диабета позволяют из широкой линейки лекарственных средств адресно выбрать необходимый для конкретного больного препарат.



Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

Представление клинического случая

Типичный клинический пример пациента с АГ и эндокринными нарушениями (рис.) для выработки мультидисциплинарного подхода к лечению на каждом из этапов развития его заболеваний представила профессор Ж.Д. Кобалава:

– На сегодняшний день нашему пациенту 60 лет, он инвалид 2-й группы, в прошлом – курильщик, работал водителем. В 40 лет у него уже было высокое давление – 168/102 мм рт. ст. – и предиабет. Именно в этот период мы могли бы ему максимально помочь, но больной не лечился. Он обратился за медицинской помощью спустя 10 лет, когда у него развилась мерцательная аритмия, АД поднялось до 178/108 мм рт. ст., уже имеют место лакунарные инфаркты, когнитивные нарушения, хроническая болезнь почек и СД 2 типа. Пациент лечился метопрололом 100 мг/сут и энalapрилом 10 мг/сут. Спустя еще 10 лет наступил третий период развития его состояний: к предыдущим заболеваниям добавились инфаркт миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка, стенокардия, инсульт, протеинурия. В результате он вынужден принимать огромное количество различных препаратов – аспирин, симвастатин, бисопролол, фозиноприл, гидрохлоротиазид, метформин 1000 мг/сут.

Итак, первый период болезни, молодой сорокалетний больной. Если бы этот больной пришел к нам с Ашотом Мусаеловичем на визит на первом этапе, мы бы задались множеством вопросов: как оценить сердечно-сосудистый риск, высок ли риск развития сахарного диабета, неизбежна ли в данном случае трансформация предиабета в диабет, какие гипотензивные препараты следует предпочесть и др.





Во втором периоде у нашего пациента уже имеет место органное поражение. Еще нет инфаркта, еще нет инсульта, но уже есть диабет. И нас интересуют ответы на другие вопросы: когда при СД надо начинать лечение АГ, до какого уровня нужно снижать давление, какой целевой уровень HbA1c установить, имеют ли преимущества новые классы препаратов по сравнению с традиционными, можно ли назначить статины (то есть имеют ли статины диабетогенный эффект)?

Если бы нам пришлось консультировать больного в третий период развития его заболеваний, то нас бы интересовало, какой режим гипотензивной терапии оптимален, какой целевой уровень HbA1c установить, какие сахароснижающие препараты имеют самый высокий профиль сердечно-сосудистой безопасности, каким должен быть индивидуальный терапевтический режим?

Консенсус эндокринолога и кардиолога в лечении пациента с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена

После характеристики клинического примера эксперты приступили к обсуждению и выработке совместного плана лечения типичного пациента

Мужчина, 60 лет, инвалид 2-й группы, в прошлом курильщик, работал водителем

	Период 1	Период 2	Период 3
	1990–1999	2000–2009	2010 – настоящее время
	168/102 мм рт. ст.	178/108 мм рт. ст.	158/84 мм рт. ст.
		ЭхоКГ: ГЛЖ ТИМ СА 1,3 мм	Инфаркт миокарда Систолическая дисфункция ЛЖ Стенокардия
		Лакунарные инфаркты Когнитивные нарушения	Ишемический инсульт
		Незначительное ↑ креатинина. МАУ Хроническая болезнь почек, 2-я стадия	Протеинурия
	Предиабет	Сахарный диабет 2 типа	

ЭхоКГ – эхокардиография, ТИМ СА – толщина интимы-медии сонных артерий, ЛЖ – левый желудочек, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, МАУ – микроальбуминурия.

Рис. Клинический случай типичного пациента с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена

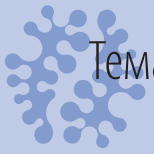
с артериальной гипертензией и эндокринными нарушениями в разные периоды его жизни.

Профессор Ж.Д. Кобалава:

– **Период 1.** На этом этапе пациенту 40 лет, но у него уже АГ, МС и предиабет. Ашот Мусаелович в своем выступлении описал, как диагностировать МС, неизбежна ли трансформация предиабета в диабет и существует ли реальная возможность предупредить развитие СД.

Профессор А.М. Мкртумян:

– Еще раз кратко акцентирую внимание участников семинара на том, что МС является реальной предпосылкой к развитию СД, поскольку в его основе лежит инсулинорезистентность. А вот что касается трансформации предиабета в СД, то она возможна, но не неизбежна. Результаты 10-летнего наблюдения за пациентами с предиабетом показали: спустя годы лишь у 33% из них предиабет перешел в стадию СД,



Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

а в 33% случаев отмечалась нормализация углеводного обмена. На сегодняшний день существуют как немедикаментозные, так и медикаментозные способы предупреждения риска развития СД. Причем немедикаментозное лечение, включающее коррекцию образа жизни, показывает порой большую, по сравнению с фармакотерапевтическим вмешательством, эффективность.

Профессор Ж.Д. Кобалава:

– Что касается диабетогенного эффекта гипотензивных препаратов, то данные многочисленных исследований свидетельствуют: наиболее безопасными в отношении риска развития СД являются сартаны, а первый среди них – валсартан. Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ и Национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, желаемые терапевтические исходы и параметры их оценки предусматривают контроль АД и достижение целевого значения АД < 140 / < 90 мм рт. ст., контроль дислипидемии (ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л), контроль массы тела (ИМТ < 25 кг/м²) со снижением массы тела на 10% от исходной, контроль предиабета. Индивидуальный фармакотерапевтический режим нашего пациента в первом периоде развития его заболеваний включает: для контроля АД и МС – валсартан 160 мг/сут, для контроля АД – амлодипин 5 мг/сут (в качестве альтернативы можно использовать гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут), для контроля дислипидемии (умеренный сердечно-сосудистый риск) – аторвастатин 10 мг/сут, а предиабета – метформин 250 мг 2 р/сут.

Профессор А.М. Мкртумян:

– Обращаю внимание на то, что в России метформин не зарегистрирован в качестве средства для профилактики СД. Что касается статинов, то, предположительно, в низкой дозе их можно использовать для контроля дислипидемии при умеренном сердечно-сосудистом риске.

Профессор Ж.Д. Кобалава:

– **Период 2.** Пациенту 50 лет, у него диагностированы АГ, СД 2 типа и МС. Желаемые терапевтические исходы включают: контроль АГ – целевое АД < 140 / < 90 мм рт. ст., контроль СД – целевой уровень HbA1c < 7%; контроль дислипидемии – целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л; снижение массы тела на 5–7%; замедление прогрессирования / регресс нефропатии (микроальбуминурии, МАУ). У пациента гипертрофия левого желудочка, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), атеросклероз сонных артерий, МАУ, поэтому мы назначаем тройную комбинацию гипотензивной терапии: валсартан 160 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут и гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут; для лечения СД – двойную комбинацию – метформин

500 мг 2 р/сут и вилдаглиптин 50 мг 2 р/сут; для контроля дислипидемии (очень высокий сердечно-сосудистый риск) – аторвастатин 20–40 мг/сут; для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП – аспирин 125 мг/сут.

Профессор А.М. Мкртумян:

– Наш пациент проблемный. Наряду с АГ, ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией у него уже развилась хроническая болезнь почек 2-й стадии, есть когнитивные нарушения. На мой взгляд, оптимальный целевой уровень HbA1c должен быть 7,5%, а не 7%. В этом случае самой большой ошибкой было бы назначение препаратов сульфонилмочевинны. Только ингибиторы ДПП-4 обладают кардиопротективным и нефропротективным свойствами. Например, этому пациенту можно было бы назначить вилдаглиптин или его комбинацию с метформином.

Профессор Ж.Д. Кобалава:

– **Период 3.** Больной с осложненной АГ, СД 2 типа и МС. Пациенту 60 лет, он пережил инфаркт миокарда, ишемический инсульт. У него систолическая дисфункция левого желудочка, стенокардия, протеинурия. На этом этапе необходимо скорректировать целевой уровень АД в сторону снижения до < 130 / < 80 мм рт. ст. Режим гипотензивной терапии остается прежним – это комбинация валсартана 160 мг/сут, амлодипина 10 мг/сут и гидрохлоротиазида 12,5 мг/сут. Поскольку у пациента ИБС, в анамнезе – инфаркт миокарда (очень высокий сердечно-сосудистый риск), следует назначить бисопролол 5 мг, аторвастатин 40 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 125 мг/сут, а в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений – варфарин 5 мг/сут.

Профессор А.М. Мкртумян:

– Если мы прогнозируем нашему пациенту общую продолжительность жизни менее 5 лет, то целевой уровень HbA1c можно поднять до 8%, если больше 5 лет, то можно оставить на уровне 7,5%. Поскольку метформин противопоказан при гипоксии в связи с риском развития лактацидоза, пациента очень грамотно перевели с комбинированной терапии «вилдаглиптин + метформин» на сочетание «вилдаглиптин 50 мг 2 р/сут + инсулин гларгин 10 ЕД».

Профессор Ж.Д. Кобалава:

– Таким образом, можно заключить: опираясь на данные доказательной медицины, мы достигли консенсуса в отношении алгоритмов ведения представленного пациента. Однако всегда следует помнить о том, что доказательная медицина представляет собой лишь рекомендации по лечению, и только обученный, опытный врач способен трансформировать общие рекомендации в то, что называется искусством лечения конкретного больного. 🌟

эндокринология

19–21 ноября 2012
Москва, ГК «Рэдиссон Славянская»

III

Всероссийский форум
руководителей учреждений
системы здравоохранения



www.forum-zdrav.ru



Этой осенью, с 19 по 21 ноября, в Москве состоится III Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения. Участниками Форума станут более 450 главных врачей и директоров государственных и частных медицинских учреждений, руководители и специалисты региональных и муниципальных органов управления здравоохранением, а также представители органов федеральной власти, общественных и профессиональных объединений, экспертного сообщества, СМИ.

В течение трёх дней участники Форума совместно с ведущими экспертами страны будут рассматривать наиболее важные вопросы модернизации российской системы здравоохранения, касающиеся в том числе законодательства, региональных программ модернизации, реформы бюджетных учреждений, системы медицинского страхования.

В рамках Форума пройдёт Международная специализированная выставка «Индустрия здравоохранения – 2012», на которой ведущие российские и зарубежные компа-

нии представят инновационные продукты, технологии и услуги для медицинских учреждений.

Впервые Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения состоялся осенью 2010 года. Он стал одним из первых в стране масштабных мероприятий, которое объединило делегатов из 60 регионов России. Объединение на одной площадке специалистов со всей страны является уникальной особенностью Форума, которая даёт неограниченные возможности для делового общения.



Организатор Форума: Тел.: (495) 287-88-77; e-mail: orgcom@od-group.ru; www.od-group.ru



¹ ГБОУ ДПО РМАПО
Минздравсоц-
развития России

² ФГБУ РКНПК
Минздравсоц-
развития России,
Институт
клинической
кардиологии
им. А.Л. Мясникова

³ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова

⁴ ФГБУ «ГНИЦ
профилактической
медицины»
Минздравсоц-
развития России

Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно- сосудистых заболеваний?

Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА¹, д. м. н., проф. В.Б. МЫЧКА²,
М.Ю. КИРИЛЛОВА², Н.А. ВОЙЧЕНКО³,
д. м. н., проф., академик РАМН Р.Г. ОГАНОВ⁴

В настоящее время во всем мире ведущей причиной смерти как среди мужчин, так и среди женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Однако эпидемиология, симптоматика, динамика развития и факторы риска ССЗ у мужчин и женщин существенно различаются. В связи с этим принятая ранее практика ведения женщин с ССЗ, основанная на данных, полученных в мужской популяции, не может считаться правомочной. Половые различия в формировании сердечно-сосудистых нарушений определяют необходимость развития гендерно ориентированной кардиологии. На основании данных доказательной медицины авторы обсуждают применяемые в клинической практике подходы к сердечно-сосудистой профилактике у женщин группы кардиометаболического риска. Рассматриваются основные механизмы защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и роль эстрогенового дефицита в развитии ССЗ. Показано, что только комбинация эстрадиола и дроспиренона может применяться для профилактики ССЗ у женщин.

Особенности кардио- метаболического риска у женщин

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти женщин в постменопаузе, в этом же периоде жизни заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) возрастает

примерно в 4 раза. Частота ИБС у женщин в пременопаузе ниже, чем у мужчин того же возраста, но в период менопаузального перехода (45–54 лет), а особенно после прекращения менструаций заболеваемость ИБС увеличивается приблизительно до 3–5 слу-

чаяв на 1000 женщин в год даже в группах низкого риска [1], что свидетельствует о снижении защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему по мере угасания эстрогенной функции яичников. «Эстрогенная защита» способствует тому, что первые симптомы ИБС у женщин появляются в среднем на 10–12 лет позже, чем у мужчин. Однако ССЗ в женской популяции имеют атипичное течение и сложнее диагностируются.

В отличие от мужчин, у женщин чаще выявляются множественные факторы риска. Кроме того, значимость каждого из факторов различается в зависимости от половой принадлежности больного. Так, если риск ИБС имеет очевидную корреляцию с пониженным уровнем липопротеидов высокой плотности и повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности у обоих полов, то содержание общего холестерина более значимо для мужчин, а концентрация триглицеридов прямо свя-

зана с риском ССЗ только у женщин. В то же время дислипидемия в женской популяции уступает первенство в ранге мощности рисков артериальной гипертензии и сахарному диабету (СД).

Единый кластер кардиометаболических рисков, обозначаемый понятием «метаболический синдром» (МС), важен как для женщин, так и для мужчин. Согласно консенсусу Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), наличие МС повышает риск СД 2 типа в 5 раз, а риск смерти от ССЗ – в 3 раза [2], но распространенность самого МС выше среди женщин, чем среди мужчин. Главным признаком и независимым фактором риска в рамках МС является ожирение. Так, повышение веса на 11–20 кг увеличивает риск ишемического инсульта в 1,69–2,52 раза. Прибавка массы тела особенно характерна для женщин в постменопаузе. При этом повышается количество не подкожного, а висцерального жира, то есть развивается висцеральное ожирение с одновременным накоплением жира в верхних отделах подкожной клетчатки передней брюшной стенки и клиническим проявлением в виде увеличения окружности талии. Этот фенотип ассоциирован с инсулинорезистентностью, накоплением атерогенных липидов, артериальной гипертензией, нарушенной толерантностью к глюкозе и ведет к развитию СД 2 типа и увеличению сердечно-сосудистого риска в большей степени у женщин, чем у мужчин [3]. Аналогично, сочетание артериальной гипертензии и СД 2 типа повышает риск смерти у женщин в значительно большей степени, чем у мужчин [4].

Сильную положительную корреляцию с исходами ССЗ имеют уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), при этом у существенной части женщин в постменопаузе регистрируется повышение артериального давления (АД), с трудом поддающееся контролю [5], и артериальная гипертензия,

особенно систолическая, развивается более быстрыми темпами, чем у мужчин. Увеличение индекса массы тела коррелирует с повышением АД, особенно САД, также чаще у женщин, чем у мужчин. Этот факт имеет большое клиническое значение, поскольку именно САД является важным предвестником осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [6]. Неблагоприятные эффекты, связанные с увеличением САД, отмечаются уже при самом незначительном – на 2 мм рт. ст. – сдвиге этого показателя [7].

Одну из главных ролей в развитии постменопаузальных кардиометаболических нарушений играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [8], чрезмерная активность которой сопровождается многочисленными патофизиологическими эффектами. Ангиотензин II повышает уровень АД и стимулирует продукцию альдостерона, альдостерон активизирует рецепторы минералокортикоидов (МР) в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке натрия и потере калия. Но МР присутствует не только в дистальных отделах почечных канальцев, но и в сердце, головном мозге, слюнных железах и кишечнике. Именно поэтому избыток альдостерона способен оказывать множество неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему в дополнение к его действию на водно-солевой обмен [9]. Увеличение концентрации тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эндотелина и норадреналина (норэпинефрина) под действием альдостерона запускает повторные порочные циклы с дальнейшим ростом уровня альдостерона в плазме крови. Избыток альдостерона вызывает эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к гипертрофии миокарда, увеличению содержания кальция в миокарде, гипокалиемии и желудочковой аритмии, нарушению функции

почек, а также к дисфункции вегетативной и центральной нервной системы [9]. Повышение соотношения «альдостерон/ренин» с высокой степенью достоверности имеет прямую корреляцию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) – значимого маркера риска генерализованного атеросклероза [10]. При этом избыток альдостерона оказывает свои патологические эффекты на сосудистую стенку и структуры левого желудочка сердца вне зависимости от вариаций АД [11, 12].

Помимо отличий в значимости того или иного общего фактора сердечно-сосудистого риска и наличия характерного только для женщин влияния дефицита эстрогенов на риск ССЗ, существуют иные специфические факторы, свойственные исключительно женскому полу. К ним относятся неблагоприятные сведения личного анамнеза: гестационный диабет, преэклампсия, самопроизвольные выкидыши и мертворождения неустановленного генеза или связанные с антифосфолипидным синдромом, отслойка плаценты. Эти факты могут свидетельствовать о наследственном или приобретенном тромбофилическом состоянии и дополнять риск острого ССЗ за счет повышенной вероятности тромбоза.

Наконец, не следует забывать об общих для обоих полов факторах риска, ассоциированных с образом жизни: диете с высоким потреблением насыщенных жирных кислот, злоупотреблении алкоголем, курении, низком уровне физической активности и др., а также о том, что именно женщины наиболее уязвимы к их воздействию.

Особенности профилактики ССЗ у женщин

Экстраполяция «мужских» факторов сердечно-сосудистого риска на женскую популяцию и невнимание к гендерным различиям ответа на профилактические мероприятия привели к тому, что за последние 40 лет в Европе смертность от ИБС в возрасте до 65 лет снизи-



лась на 50% только среди мужчин, оставшись неизменной у женщин. Яркой иллюстрацией обобщенного подхода к предотвращению ССЗ служит гипополипдеммическая профилактика.

Длительное время лекарственные средства группы статинов, снижающие уровень липидов, считались средством первичной профилактики ИБС [13]. Результаты влияния статинов на клинически значимые исходы (инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые осложнения) демонстрировали в целом положительный результат. Но анализ, учитывающий половую принадлежность пациентов, показал, что положительный эффект статинов «сохранился» в мужской подгруппе и «исчез» у женщин [14].

Обобщенные данные шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включивших 11 435 пациенток, не подтвердили эффективность статинов как средства первичной профилактики ИБС у женщин [15]: относительный риск (ОР) 0,87 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,69) для ИБС; ОР 0,61 (95% ДИ 0,22–1,68) для несмертельного инфаркта миокарда; ОР 0,95 (95% ДИ 0,62–1,46) для общей смертности; ОР 1,07 (95% ДИ 0,47–2,40) для смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Экстраполяция результатов, полученных по первичной профилактике ИБС у мужчин и вторичной профилактике ИБС у женщин, имеющих ССЗ, на популяцию здоровых женщин оказалась несостоятельной. Более того, анализ заболеваемости женщин, получавших такую первичную профилактику, указал на повышение риска рака молочной железы при использовании некоторых видов статинов [16].

Кроме статинов, в качестве средства первичной профилактики ССЗ рассматривался и аспирин. Результаты оценки возможного влияния аспирина на сердечно-сосудистые риски у исходно здоровых женщин в постменопаузе (10-летнее наблюдение в рамках исследования WHI

(Women's Health Initiative – Инициатива по здоровью женщин)) не продемонстрировали значимого эффекта и не обнаружили снижения частоты несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта или смерти от этих заболеваний [17].

Наибольшее влияние на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у женщин оказывает жесткий контроль уровня АД. Даже минимальная редукция уровня АД способна значительно задержать развитие клинической артериальной гипертонии [18], что потенциально отодвигает сроки или уменьшает частоту появления последующих сердечно-сосудистых событий. При этом для женщин, в отличие от мужчин, имеет значение степень снижения уровня АД. Поддержание САД в пределах значений, не превышающих 130 мм рт. ст., способствует уменьшению частоты ИБС на 28,1% у мужчин и только на 12,5% у женщин [19]. Снижение уровня САД до 120 мм рт. ст. не выявляет дополнительных преимуществ у мужчин (28,2%), тогда как у женщин приводит к значительному снижению частоты ИБС – на 45,2% [20]. Снижение уровня АД также положительно воздействует на показатель смертности от инсульта, причем снижение уровня САД всего на 2 мм рт. ст. уменьшает риск смерти от инсульта на 10% [7].

Уровень АД, к достижению которого следует стремиться у конкретной пациентки, зависит от выявленных у нее факторов риска, и в то же время исходный уровень АД определяет необходимость и вид фармакологического вмешательства в дополнение к изменению образа жизни. Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертонии (European Society of Hypertension) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), уровни АД подразделяют на 5 категорий: нормальное АД (САД 120–129 мм рт. ст., ДАД 80–84 мм рт. ст.); высокое нормальное АД (САД 130–139 мм

рт. ст., ДАД 85–89 мм рт. ст.); артериальная гипертония 1-й степени (САД 140–159 мм рт. ст., ДАД 90–99 мм рт. ст.); артериальная гипертония 2-й степени (САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст.) и артериальная гипертония 3-й степени (САД \geq 180 мм рт. ст., ДАД \geq 110 мм рт. ст.) [21]. Использование гипотензивных средств при нормальном или высоком нормальном АД в отсутствие дополнительных факторов риска обычно не рекомендуется. Выявление дополнительных факторов риска требует изменения образа жизни, а при наличии трех факторов риска следует подобрать гипотензивную терапию. При диагностировании артериальной гипертонии должна быть назначена гипотензивная терапия.

Добиться стабильного контроля АД удастся не всегда. В исследовании WHI 64,3% женщин с артериальной гипертонией получали гипотензивную терапию, но адекватный контроль уровня АД достигался только в 36,1% случаев, при этом реже удавалось контролировать АД у женщин старшего возраста с исходно более высоким сердечно-сосудистым риском [7]. Гендерные особенности формирования артериальной гипертонии обуславливают необходимость поиска специальных лекарственных комплексов, ориентированных на женскую популяцию. Результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Англо-скандинавское исследование исходов заболеваний сердца) показали, что у женщин использование комбинации амлодипина с периндоприлом приводит к более выраженному снижению уровня АД по сравнению с сочетанием атенолола и диуретиков и, как следствие, к значимому сокращению риска сердечно-сосудистых осложнений [22]. У больных СД даже относительно короткие периоды адекватного лечения артериальной гипертонии улучшают прогноз заболевания, но только при условии контроля уровня глюкозы. Стабилизация концентрации глюкозы плазмы



крови натошак на значениях менее 6 ммоль/л позволяет на 12% снизить частоту сосудистых осложнений СД 2 типа и на 10% – частоту смерти от них.

Риск развития ССЗ и СД 2 типа у женщин прямо зависит от степени ожирения, что определяет значимость коррекции образа жизни как фактора кардиометаболической профилактики. Снижение веса тела на 5%, уменьшение общего потребления жиров на 30% и насыщенных жиров на 10%, а также регулярные занятия физическими упражнениями в течение 30 минут в день на 58% сокращают частоту развития СД 2 типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Изменение характера питания помогает контролировать АД. Так, при сниженном потреблении соли средний уровень АД у женщин на 7,1 мм рт. ст. меньше, чем при обычном режиме использования этого продукта при исходно нормальном показателе АД, а при исходной артериальной гипертензии разница составляет 11,5 мм рт. ст. В свете современных представлений о роли РААС в развитии ССЗ особое внимание привлекают средства, способные воздействовать на различные звенья этой системы. В 1970–80-х гг. существовало мнение о том, что ингибирования АПФ достаточно для уменьшения синтеза альдостерона. Но более поздние исследования продемонстрировали способность альдостерона «ускользать» от действия ингибиторов АПФ даже при использовании их максимальных доз или при сочетанной терапии [23]. Механизм такого эффекта остается неясным, но потенциальные механизмы предполагают продукцию альдостерона в сердце, головном мозге и стенке кровеносных сосудов (ангиотензиннезависимые структуры), прямую стимуляцию его секреции под влиянием эндотелина, а также «ускользание» ангиотензина II в результате его образования под воздействием химаза. Невозможность в полной мере повлиять на синтез альдостерона

привлекла внимание исследователей к блокаде МР.

Изучение блокады МР у крыс со спонтанно развившейся гипертензией на фоне богатой солью диеты (модель предрасположенности к инсульту) продемонстрировало редукцию протеинурии и уменьшение повреждений почечных капилляров вне зависимости от изменений системной гемодинамики с последующим снижением частоты инсультов и почечной недостаточности. На генномодифицированных крысах с наличием двух человеческих генов – ренина и ангиотензиногена (dTGR) (модель избытка ангиотензина II с поражением сосудов и миокарда) – блокада МР снижала накопление коллагена и воспалительную реакцию в миокарде, что сопровождалось подавлением транскрипционных факторов: ядерного фактора каппа-В и активатора белка-1. Преимущества блокады альдостерона также были продемонстрированы на моделях животных с развившейся на фоне специфической диеты гиперлипидемией, у которых не наблюдалось повышения уровня альдостерона в сыворотке. Ингибирование МР приводило к снижению оксидативного образования свободных радикалов в сосудистой стенке и улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию [24].

Необходимость прямой блокады рецепторов к альдостерону (МР) представляется логическим решением проблемы «ускользания» альдостерона, но клинические данные в поддержку этой гипотезы получены относительно недавно в исследованиях RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study – Рандомизированное исследование по оценке эффективности Альдактона) и EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study – Исследование эффективности эплеренона в предотвращении сердечной недостаточности и увеличении выживаемости у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда). Ингибиторы альдосте-

К увеличению риска ССЗ у женщин приводит дефицит/дисбаланс половых гормонов вследствие менопаузы. В связи с этим ЗГТ может рассматриваться как средство первичной профилактики ССЗ при условии ее раннего назначения – в перименопаузе или ранней постменопаузе, но не позже чем в течение 10 лет после последней менструации и в возрасте до 60 лет.

рона в этих исследованиях назначались пациентам с выраженной (III–IV функциональный класс) сердечной недостаточностью или сердечной недостаточностью, развившейся после инфаркта миокарда. В ходе исследования RALES пациенты получали спиронолактон в средней дозе 26 мг, что привело к 30%-ному сокращению смертности вследствие различных причин. В исследовании EPHEUS на фоне лечения эплереноном в средней дозе 42,6 мг отмечалось снижение смертности от разных причин на 15% и от сердечно-сосудистых причин – на 17% [25].

Блокада МР оказывает благоприятное влияние на вариабельность ЧСС и снижает дисперсию интервала QT [26], предотвращает «ремоделирование электрических потенциалов», наблюдающееся после инфаркта миокарда с уменьшением содержания и потенциального воздействия кальция на миокард. Эффекты блокады МР на фиброз миокарда и регулирование почками уровня калия и магния в сыворотке/тканях помогают понять причины снижения внезапной смерти от причин, связанных с сердцем, наблюдавшегося в исследованиях RALES и EPHEUS. Блокада МР улучшает эндотелиальную функцию, увеличивает образование оксида азота, ингибирует преобразование сосудистого



Стабилизация, а иногда и снижение АД и массы тела в совокупности с хорошим эффектом в отношении вазомоторных и психовегетативных симптомов позволяет считать Анжелик® средством первого выбора среди препаратов ЗГТ у женщин с кардиометаболическим риском.

ангиотензина I в ангиотензин II и задерживает тромботический ответ на повреждение сосудистой стенки. Дополнительно блокада МР снижает экспрессию рецепторов к ангиотензину II подтипа 1 (АТ-1), увеличивает экспрессию АТ-2-рецепторов и увеличивает уровень АПФ-2, что способствует образованию ангиотензина 1-7 и 1-9, а значит, вазодилатации. Под влиянием спиронолактона наблюдается подавление экспрессии нескольких провоспалительных маркеров [27]. Принимая во внимание все вышесказанное, можно сделать заключение: блокада МР оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, предотвращая развитие атеросклероза через снижение экспрессии молекул адгезии, активации моноцитов, их адгезии и миграции в сосудистую стенку, окисления липопротеидов низкой плотности, активации и адгезии тромбоцитов, миграции гладкомышечных клеток стенки сосудов и активации металлопротеиназ. Блокада МР эффективно снижает уровень АД у пациентов с эссенциальной гипертензией [28], приводит к редукции массы левого желудочка и частоты микроальбуминурии у этих пациентов, что способствует снижению частоты внезапной сердечной смерти, наблюдавшемуся в ходе исследования EPNESUS [25]. Таким образом, блокада МР может рассматриваться как важнейшее звено стратегии кардиоваскулярной профилактики.

Гормоны как факторы кардиометаболического риска и кардиометаболической профилактики

Эпидемиологические, экспериментальные и клинические наблюдения предполагают кардиопротекторный эффект половых гормонов у женщин. Это косвенно подтверждается данными о том, что до 40 лет женщины защищены от развития ИБС и вплоть до менопаузы значительно отстают от мужчин того же возраста по частоте инфарктов миокарда и случаев внезапной смерти. Кроме того, безотносительно возраста, в постменопаузе риск ССЗ у женщин оказывается выше, чем у женщин в пременопаузе, а у больных, перенесших овариэктомию и не получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), частота ИБС равна таковой у мужчин аналогичного возраста [29].

Традиционно, говоря о протекторной роли овариальных гормонов в отношении сердечно-сосудистых рисков, мы имеем в виду эстрогены. Это не случайно. Эстрогены благоприятно действуют на сосудистую стенку, ускоряя вазодилатацию, стимулируют рост эндотелия и защищают сосуды от развития атеросклероза, улучшая липидный обмен.

Но, помимо эстрогенов, другие стероидные гормоны также способны оказать влияние на метаболизм и сердечно-сосудистую систему. В последние годы становится очевидным, что не только и не столько абсолютное снижение либо повышение их секреции, сколько нарушение баланса между различными стероидами ведет к увеличению кардиометаболического риска.

Если роль эстрогенного дефицита в нарушении функции эндотелия не подвергается сомнению, то метаболические последствия эстрогенного воздействия на организм не столь однозначны. Так, эстрогены увеличивают синтез белков свертывания крови в печени, повышая прокоагулянтный потенциал, и увеличивают синтез ангиотензиногена, приводя

к последовательной активации РААС. Справедливости ради надо заметить, что сам эстрадиол компенсирует свое потенциально негативное влияние на сосуды, подавляя активность рецепторов АТ-1 во всех органах и тканях, но эффекты повышенной продукции альдостерона эстрадиолом не регулируются.

У молодой женщины антиподом эстрадиола в отношении минералокортикоидного звена РААС является прогестерон, который связывается с МР и нивелирует тканевые последствия избыточной активации РААС и альдостероновых эффектов. При снижении уровня прогестерона возникший гормональный дисбаланс увеличивает степень выраженности минералокортикоидных влияний. Именно поэтому первые подъемы АД у женщин фиксируются задолго до наступления менопаузы, еще при сохраненном ритме менструаций, но при постепенной утрате овуляторной функции яичников. Тот же механизм потери прогестерона вовлечен в формирование висцерального ожирения у женщин.

Возникающий в связи с постепенным снижением уровня эстрогенов относительный избыток андрогенов ведет к перераспределению жировой ткани с акцентом на висцеральный жир. Это влечет за собой множественные метаболические последствия, определяющие риск развития МС. В настоящее время именно этот относительный избыток андрогенов рассматривают как главный фактор риска МС. Высокий нормальный уровень общего тестостерона связан с трехкратным повышением риска МС (ОР 3,15; 95% ДИ 1,57–6,35) и трехкратным повышением рисков ССЗ (ОР 2,95; 95% ДИ 1,2–7,3) [30]. Но одновременно с относительной гиперандрогенией свой вклад в развитие МС вносит абсолютная гипопрогестеронемия. Отсутствие антиминералокортикоидных влияний прогестерона позволяет альдостерону активизировать РААС, в том числе ее компоненты, располо-

женные в жировой ткани. Вследствие действия альдостерона на адипоциты усиливаются процессы их дифференцировки, что приводит к увеличению массы висцерального жира. Таким образом, гормональный дисбаланс в период пери- и постменопаузы ассоциирован с прибавкой в весе из-за избытка андрогенных и недостатка прогестероновых влияний, а также с повышением АД из-за эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом эстрогенов.

Нормализация гормональных взаимоотношений, лежащих в основе кардиометаболического риска, достигается с помощью назначения гормональной терапии. Целями менопаузальной гормональной терапии являются: 1) редукция вазомоторных симптомов, связанных с эстрогенным дефицитом; 2) лечение урогенитальной атрофии и сухости влагалища; 3) минимизация рисков и осложнений как эстрогенного дефицита, так и самой гормональной терапии. Несмотря на то что эстрогенная и эстроген/прогестагенная терапия может значительно улучшить качество жизни женщин, уникальный профиль рисков, свойственный каждому организму, определяет больший или меньший успех гормонального лечения.

Большое число наблюдательных исследований предполагают, что заместительная терапия эстрогенами и, с меньшим объемом доказательств, эстроген/прогестагенная заместительная терапия связаны с существенным сокращением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [31, 32, 33]. Эти наблюдения, однако, не были подтверждены крупными РКИ, продемонстрировавшими увеличение риска ССЗ на фоне ЗГТ.

Но упомянутые исследования были проведены в основном на пожилых женщинах, использующих конъюгированные эстрогены в виде монотерапии и в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом [34, 35]. Однако при проведении чисто эстроген-

ной терапии в исследовании WHI прослеживалась четкая тенденция к снижению заболеваемости ИБС, достигавшая статистической достоверности в возрастной группе 50–59 лет [1].

Связь между гормональной терапией и риском инсульта была оценена в нескольких РКИ. Исследование HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study – Сердце и заместительная эстроген/прогестинотерапия) не обнаружило разницы в частоте инсульта. В РКИ WEST (Women's Oestrogen for Stroke Trial – Исследование роли эстрогенов в развитии инсульта у женщин) была получена тенденция к увеличению риска фатального инсульта (ОР 2,9; 95% ДИ 0,9–9,0). В исследовании WHI повышение риска инсульта составило 40%. Метаанализ РКИ позволил авторам сделать заключение о том, что у женщин, использующих ЗГТ, частота ишемического инсульта повышается на 29%. Эти наблюдения относятся и к тиболону (ОР 2,9; 95% ДИ 1,14–4,23) – препарату, сочетающему эффекты эстрогена и гестагена. Повышенный риск инсульта зафиксирован в исследовании NHS (Nurses' Health Study – Исследование здоровья медицинских сестер) при текущем использовании ЗГТ, причем и у молодых женщин, начавших прием гормонов в возрасте, близком к естественной менопаузе, и у женщин с 10-летним и более длительным «стажем» отсутствия менструаций. Но частота инсульта оказалась ниже у более молодых женщин, атрибутивный риск в этой группе пациенток от 50 до 54 лет составил 2 дополнительных случая инсульта на 10 000 женщин/лет. Была обнаружена также прямая взаимосвязь между риском инсульта и дозой эстрогена.

Накопленные к настоящему времени данные РКИ, наблюдательных исследований, а также исследований, выполненных на животных и в лабораторных условиях, свидетельствуют в поддержку существования крити-

ческого «окна терапевтических возможностей» для кардиопротекторного эффекта ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе [30, 35, 36]. В частности, проведенный S.R. Salpeter и соавт. метаанализ РКИ продемонстрировал статистически и клинически значимое сокращение частоты кардиальных событий среди женщин, у которых ЗГТ была начата в возрасте менее 60 лет, по сравнению с женщинами из контрольной группы, получавшими плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,68; 95% ДИ 0,48–0,96) [37]. По данным метаанализа 30 исследований, смертность также снижалась, если средний возраст женщин на момент начала ЗГТ был ниже 60 лет (ОШ 61; 95% ДИ 0,39–0,95) [38].

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что в относительно здоровых артериях рецепторы эстрогенов обнаруживаются в течение нескольких лет после менопаузы, следовательно, сосуды сохраняют способность «отвечать» на экзогенно вводимые эстрогены, и этот ответ будет связан с улучшением функции эндотелия и кардиопротекторным эффектом [39]. Если же ЗГТ начата спустя 10 и более лет после менопаузы, когда наличие атеросклероза становится весьма вероятным, наблюдается увеличение кардиальных событий в течение первого года терапии (ОР 1,47; 95% ДИ 1,12–1,92) [37]. Но в последующем, спустя 2 года после начала ЗГТ, частота ССЗ даже у этих женщин старшего возраста уменьшается (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,93), по сравнению с результатами, полученными в группе плацебо. Таким образом, возраст, в котором начата ЗГТ, является фактором, определяющим успех первичной профилактики ССЗ.

Существует гипотеза, хотя и не подтвержденная данными доказательной медицины, согласно которой неблагоприятные эффекты комбинированной гормональной терапии зависят от особенностей прогестагенного компонента. В настоящее время роль этого



фактора в успехе или неудаче ЗГТ как первичной сердечно-сосудистой профилактики активно исследуется.

Уникальным на сегодняшний день прогестином, обладающим выгодным для сердечно-сосудистой системы фармакологическим профилем, является дроспиренон. Дроспиренон (6-бета-,7бета-,15-бета-,16-бета-диметил-3-оксо-17-альфа-прегн-4-ене-21,17-карболон) – уникальный прогестин 4-го поколения, производное 17-альфа-спиролактона [40]. Дроспиренон, как и прогестерон, обладает высоким сродством к МР (500% и 100% для человеческого рецептора у дроспиренона и прогестерона соответственно; 100% для рецептора крыс у обоих прогестагенов). В исследованиях *in vitro* показано, что дроспиренон и прогестерон ингибируют индуцированную альдостероном минералокортикоидную активность. Это отличает дроспиренон от любого другого прогестина, в настоящее время используемого в составе препаратов для ЗГТ.

Дроспиренон обладает существенным потенциалом для уменьшения эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию артериальной гипертензии и атеросклероза и их последствий, включая инфаркт миокарда и инсульт, для снижения прогрессирования нарушений функции почек, уменьшения частоты внезапной смерти от сердечных причин и предотвращения ремоделирования левого желудочка и развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Благодаря антиандрогенной активности он также характеризуется благоприятным влиянием на профиль липидов в сыворотке крови. Эти свойства дроспиренона/эстрадиола позволяют ему, в отличие от других доступных комбинаций прогестагенов/эстрогенов, оказывать кардиопротекторное воздействие у женщин в постменопаузе.

Прогестин дроспиренон, ингибитор альдостероновых влияний, способен предотвратить разви-

тие и последствия ССЗ у женщин в пре- и постменопаузе, как было показано в исследованиях, в которых изучалось использование препаратов с антиминералокортикоидными эффектами у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда [25]. Пероральные препараты, содержащие комбинацию «дроспиренон/эстрадиол», уже продемонстрировали значимое снижение АД у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе [41, 42, 43]. Это снижение АД было дополнительным по отношению к таковому, полученному при помощи ингибиторов АПФ или других гипотензивных средств.

Недавно проведенное исследование EURAS (European Active Surveillance study – Европейское активное наблюдательное исследование), в котором оценивали риск сердечно-сосудистых событий при использовании ЗГТ дроспиреноном по сравнению с другими прогестагенами, показало, что риск венозной тромбоэмболии на фоне ЗГТ дроспиреноном эквивалентен риску, возникающему при использовании других препаратов для ЗГТ. В то же время частота негативных событий, связанных с артериальным тромбозом (инсульт, острый инфаркт миокарда), составила 5,5 событий на 10 000 женщин-лет (95% ДИ 1,8–12,8) при использовании ЗГТ дроспиреноном и 21,2 события на 10 000 женщин-лет (95% ДИ 16,1–27,3) при использовании других пероральных низкодозированных препаратов для ЗГТ [44].

Уникальные свойства дроспиренона – совокупность антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов – хорошо дополняют действие микронизированного 17-бета-эстрадиола на эндотелий сосудов и предотвращают эстрогензависимую активацию РААС и накопление висцерального жира. Комбинация «17-бета-эстрадиол/дроспиренон» (препарат Анжелик®) является оптимальным выбором ЗГТ для всех

женщин в постменопаузе, но особенно для группы кардиометаболического риска.

Заключение





Традиционные факторы риска ССЗ имеют разную значимость у мужчин и у женщин. Для женщин контроль уровня АД и профилактика нарушения толерантности к глюкозе являются ключевыми мерами по снижению риска ССЗ. Следует иметь в виду, что к увеличению риска ССЗ у женщин приводит дефицит/дисбаланс половых гормонов вследствие менопаузы. В связи с этим ЗГТ может рассматриваться как средство первичной профилактики ССЗ при условии ее раннего назначения – в перименопаузе или ранней постменопаузе, но не позже чем в течение 10 лет после последней менструации и в возрасте до 60 лет.

Максимальная польза ЗГТ отмечается в тех случаях, когда ЗГТ предотвращает повышение уровня АД и препятствует прибавке в весе, как это наблюдается у женщин, получающих комбинацию «17-бета-эстрадиол/дроспиренон» (препарат Анжелик®). Стабилизация, а иногда и снижение АД и массы тела в совокупности с хорошим эффектом в отношении вазомоторных и психовегетативных симптомов позволяют считать Анжелик® средством первого выбора среди препаратов ЗГТ у женщин с кардиометаболическим риском.

Разумеется, не следует спешить с возвращением ЗГТ показания «первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний». Но в условиях явного недостатка средств профилактики ССЗ у женщин применение ЗГТ способно заполнить эту пустующую нишу. Однако экстраполировать положительные свойства отдельных комбинаций на все препараты ЗГТ нельзя. На сегодняшний день, на наш взгляд, только комбинация эстрадиола и дроспиренона имеет право на включение в разряд средств для профилактики ССЗ у женщин. ❁

АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

Пусть легкими будут годы!

-  КУПИРОВАНИЕ
МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ
СИМПТОМОВ¹
-  СНИЖЕНИЕ ВЕСА²
-  БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ
НА АРТЕРИАЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ³
-  СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА
МИМИЧЕСКИХ
И СТАТИЧЕСКИХ МОРЩИН⁴



АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоземболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоземболии в настоящее время или в анамнезе; тромбоземболия легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение с осторожностью: Артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся: прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии), выделения из половых путей; болезненность, напряжение и/или увеличение молочных желез; депрессия, эмоциональная лабильность, раздражительность, головная боль, боль в животе.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, заливая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, D-13342 Берлин, Германия

Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 30.11.2009.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹ Инструкция № П№016029/01 от 30.11.2009 г.

² Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β-Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17-estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Internal Med 2005;258:544-553.

³ Archer D.J.Reprod. Med.2007;52(Suppl.2):159-64, Preston Ret al AmJ Hypertens. 2005; 18:797-804.

⁴ Ю.В. Моргулис и соавт. Русский Медицинский журнал. 2008; 19: 1257–1261.



ГБОУ ВПО
«Волгоградский
государственный
медицинский
университет»
Минздрав-
соцразвития
России

Сравнительная эффективность ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

Д. м. н., проф. С.В. НЕДОГОДА, А.А. ЛЕДЯЕВА, Е.В. ЧУМАЧОК,
В.В. ЦОМА, Г.Г. МАЗИНА, к. м. н. А.С. САЛАСЮК,
к. м. н. И.Н. БАРЫКИНА

Целью исследования была оценка гипотензивной эффективности и влияния на метаболические показатели телмисартана, эналаприла и лозартана у больных с артериальной гипертонией и с избыточным весом или ожирением.

Материалы и методы. В слепое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (телмисартан против эналаприла и лозартана на протяжении 24 недель) было включено 90 больных с артериальной гипертонией и избыточным весом/ожирением.

Результаты. Выявлены достоверные различия в пользу телмисартана по гипотензивной эффективности, кардио-, ангио-, нефропротекции и способности улучшать показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Только телмисартан уменьшал проявления инсулинорезистентности, гиперлептинемии и воспаления у пациентов с артериальной гипертонией и избыточным весом/ожирением. Терапия телмисартаном, в отличие от эналаприла и лозартана, оказывала выраженное положительное влияние на индекс массы тела (ИМТ), показатель «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ) и процент жировых отложений. Каких-либо побочных эффектов на фоне проводимой терапии у больных выявлено не было.

В настоящее время число лиц с избыточной массой тела неуклонно растет. Однако в существующих международных и национальных рекомендациях особенности антигипертензивной терапии при ожирении не обсуждаются. Важно подчеркнуть, что антигипертензивная терапия при ожирении и метаболическом синдроме может иметь достаточно существенные различия. Известно, что при артериальной гипертонии на фоне ожирения выявляются выраженная дисфунк-

ция эндотелия сосудов (вследствие избытка вазоконстрикторов и дефицита вазодилататоров, прежде всего оксида азота), повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой системы (в результате высокого уровня лептина), спазм сосудов на фоне увеличения сердечного выброса, усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона (за счет гиперинсулинемии и сдавления почек жировой тканью), задержка жидкости и гиперволемиа, повышенное содержание

натрия и кальция в стенке сосудов, синдром ночного обструктивного апноэ.

У подавляющего числа пациентов с артериальной гипертонией и ожирением имеется инсулинорезистентность. У них наблюдаются раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, быстро приводящая к развитию диастолической дисфункции миокарда, повышение жесткости крупных артерий, гипофильтрация в почках и микроальбуминурия). Типичными

метаболическими нарушениями, сопутствующими артериальной гипертонии, являются нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов, холестерина и мочевой кислоты. Все эти особенности существенно влияют на выбор гипотензивного препарата для коррекции артериального давления (АД) у больных с ожирением.

Сегодня ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) (так называемые сартаны) считаются наиболее перспективными классами препаратов для лечения артериальной гипертонии у пациентов с ожирением [1, 2]. Однако имеющиеся немногочисленные рандомизированные клинические исследования, проведенные у этой категории пациентов, выявили существенные различия между препаратами одного класса [3].

Для клинической практики представляется чрезвычайно важным найти препараты, с помощью которых было бы возможно не только снизить АД у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и избыточного веса/ожирения, но и обеспечить максимально возможную коррекцию всех других модифицируемых факторов риска. В этой связи было проведено сравнительное исследование гипотензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска (в том числе уровень лептина) эналаприла, лозартана и телмисартана у пациентов с артериальной гипертонией и избыточным весом/ожирением.

Материал и методы исследования

В клиническое исследование было включено 120 пациентов (61 мужчина и 59 женщины) в возрасте от 18 до 60 лет включительно, имеющих индекс массы тела (ИМТ) > 27 кг/м². На этапе скрининга было 30 пациентов, таким образом, результаты оценивались на основании данных 90 пациентов. Нарушение толерантности к глюкозе определяли

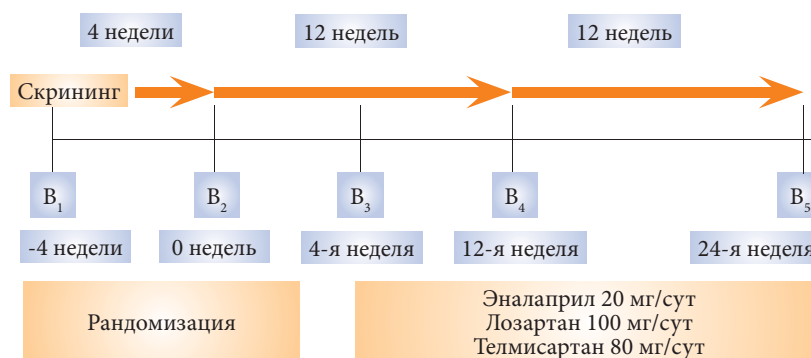


Рис. 1. Дизайн сравнительного исследования эналаприла, лозартана и телмисартана у пациентов с артериальной гипертонией и избыточным весом/ожирением

при ее уровне в плазме крови натощак < 7 ммоль/л и после перорального приема 75 мг глюкозы $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л. Систолическое АД (САД), определенное методом Короткова, согласно критериям включения, должно было быть в положении сидя ≥ 140 мм рт. ст. и < 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. и < 100 мм рт. ст. В исследование допускалось включение пациентов, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, составлявшего 2 недели. Дизайн простого слепого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах представлен на рисунке 1. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 3 группы. Пациенты первой группы принимали эналаприл (Ренитек, фирма Merck Sharp & Dohme) в суточной дозе 20 мг; второй группы – лозартан (Козаар, фирма Merck Sharp & Dohme) в суточной дозе 100 мг; третьей группы – телмисартан (Микардис, фирма Boehringer Ingelheim) в суточной дозе 80 мг на протяжении 24 недель. В каждой группе пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению массы тела (диета, повышение физической активности). Препараты для снижения веса ни в одной из групп не использовались.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводилось суточное мониторирование арте-

риального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 минут, в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 30 минут. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому в исследовании COMPLIOR [4]; аппарат автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе SphygmoCor.

ЭхоКГ проводили на приборе ALOKA ProSound L7 Premier по стандартной методике.

Уровень лептина в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) иммуноферментным анализом. Уровень С-реактивного белка определяли с использованием стандартных наборов СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный). Для определения количества жировых отложений использовался жиранализатор OMRON BF-306.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статис-

Эндокринология



Тема номера: профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Эналаприл 20 мг	Лозартан 100 мг	Телмисартан 80 мг
Число пациентов	30	30	30
Возраст, годы	47,8 ± 8,1	46,7 ± 8,2	47,4 ± 9,2
Длительность АГ	6,2 ± 3,1	5,9 ± 3,1	5,6 ± 3,2
Мужчины/женщины	15/15	15/15	15/15
Курят/не курят	14/16	12/18	13/17
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	19	16	17
Гиперхолестеринемия	23	26	24
Микроальбуминурия	16	15	17
ГЛЖ	28	29	27

АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

тических программ VMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с использованием простого t-критерия для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, применялся критерий Манна – Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали

Таблица 2. Динамика показателей СМАД при терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном

Показатель	Эналаприл Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели	Телмисартан Исходно/24 недели
САДс, мм рт. ст.	153,1 ± 11,2/141,9 ± 8,3	152,3 ± 11,9/140,3 ± 9,4	152,9 ± 13,1/138,1 ± 8,3
ДАДс, мм рт. ст.	97,4 ± 7,9/85,1 ± 7,9	96,6 ± 9,1/82,2 ± 7,3	97,1 ± 9,4/84,9 ± 6,6
ЧССс, уд/мин	77,9 ± 6,7/76,8 ± 6,9	73,1 ± 6,1/70,2 ± 6,1	74,2 ± 6,9/71,3 ± 6,8
САДд, мм рт. ст.	158,6 ± 12,3/142,1 ± 10,9	155,9 ± 12,4/140,8 ± 12,3	157,2 ± 14,1/142,5 ± 13,9
ДАДд, мм рт. ст.	99,3 ± 9,1/93,4 ± 8,8	97,6 ± 8,2/86,3 ± 8,1	99,1 ± 8,8/89,7 ± 8,6
ЧССд, уд/мин	78,3 ± 6,7/77,9 ± 6,5	73,4 ± 6,1/72,5 ± 5,9	76,2 ± 6,3/74,4 ± 6,1
САДн, мм рт. ст.	141,1 ± 10,3/134,2 ± 9,1	138,7 ± 8,9/132,7 ± 8,8	140,2 ± 9,1/132,8 ± 8,8
ДАДн, мм рт. ст.	90,6 ± 7,1/88,4 ± 6,9	87,1 ± 6,2/83,8 ± 6,1	88,1 ± 6,5/83,9 ± 6,3
ЧССн, уд/мин	69,1 ± 6,1/68,4 ± 6,1	68,9 ± 5,9/68,1 ± 5,7	73,3 ± 6,1/69,4 ± 5,9
СУП САД, мм рт. ст./ч	17,3 ± 2,1/15,4 ± 2,1	17,9 ± 3,1/15,6 ± 2,9	18,1 ± 2,9/14,7 ± 2,6
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	13,2 ± 2,4/12,6 ± 2,2	13,3 ± 2,4/12,1 ± 2,3	14,1 ± 2,8/12,9 ± 2,6
Найт-пикер, %	5/0	15/0	15/0
Нон-диппер, %	40/20	40/10	40/10
Диппер, %	40/65	25/85	30/85
Овер-диппер, %	15/15	20/5	15/5

САДс – среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАДс – среднесуточное диастолическое артериальное давление, ЧССс – среднесуточная частота сердечных сокращений, САДд – среднее суточное систолическое артериальное давление, ДАДд – среднее суточное диастолическое артериальное давление, ЧССд – среднесуточная частота сердечных сокращений, САДн – среднее дневное систолическое артериальное давление, ДАДн – среднее дневное диастолическое артериальное давление, ЧССн – среднее дневное диастолическое артериальное давление, СУП САД – скорость утреннего подъема систолического артериального давления, СУП ДАД – скорость утреннего подъема диастолического артериального давления.

эндокринология



Таблица 3. Динамика эхокардиографических показателей при терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном

Показатель	Эналаприл Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели	Телмисартан Исходно/24 недели
ФВ, %	63,4 ± 3,1/66,7 ± 4,1	64,4 ± 5,3/68,1 ± 5,9	65,8 ± 5,4/69,8 ± 6,2
УИ, мл/м ²	42,3 ± 2,9/43,9 ± 3,1	40,9 ± 3,1/42,9 ± 3,2	39,8 ± 2,8/43,4 ± 2,9
СИ, л/мин/м ²	2,4 ± 0,3/2,6 ± 0,3	2,2 ± 0,4/2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,4/2,5 ± 0,5
КДР, мм	47,7 ± 2,2/46,9 ± 2,3	47,8 ± 2,3/46,4 ± 2,2	46,9 ± 2,2/45,2 ± 2,1
КСР, мм	30,9 ± 1,7/30,1 ± 1,6	30,2 ± 1,7/31,9 ± 1,8	31,9 ± 1,8/31,2 ± 1,8
МЖП, мм	10,7 ± 0,3/10,5 ± 0,3	10,7 ± 0,3/10,6 ± 0,3	10,8 ± 0,3/10,5 ± 0,2
ЗСЛЖ, мм	10,11 ± 0,39/9,99 ± 0,37	10,12 ± 0,39/9,99 ± 0,38	10,14 ± 0,42/9,96 ± 0,41
ИММЛЖ, г/м ²	131,4 ± 13,1/127,7 ± 12,6	132,3 ± 12,9/124,9 ± 12,8	126,2 ± 13,4/114,2 ± 12,9
Е/А	0,88 ± 0,04/0,93 ± 0,05	0,88 ± 0,04/0,92 ± 0,05	0,87 ± 0,04/0,94 ± 0,04
ВИР, мсек	87,9 ± 4,1/89,2 ± 4,3	87,2 ± 3,9/89,1 ± 4,1	86,2 ± 3,8/88,9 ± 3,9
ДТ, мсек	203,6 ± 13,4/209,7 ± 14,3	201,1 ± 13,4/205,9 ± 13,6	202,3 ± 13,1/207,7 ± 13,4
Норма, %	20/30	15/30	15/30
КРЛЖ, %	20/20	25/20	25/20
КГЛЖ, %	35/30	35/30	35/30
ЭГЛЖ, %	25/20	25/20	25/20

ФВ – фракция выброса, УИ – ударный индекс, СИ – суточный индекс, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, Е/А – отношение максимальных скоростей ранне- и позднего диастолического наполнения левого желудочка, ВИР – время изоволюметрического расслабления, ДТ – время замедления трансмитрального кровотока, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

различия при значении $p < 0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему (альфа = 5%).

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, обобщены в таблице 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно между собой не различались.

В таблице 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД при различных вариантах лечения.

Оказалось, что телмисартан более эффективно снижал величину суточного и ночного САД и ДАД (САДс и ДАДс, САДн и ДАДн), чем эналаприл и лозартан. Так, снижение САДс и ДАДс на фоне терапии телмисартаном составило 9,6% и 12,5% против 7,3% ($p < 0,05$) и 12,6% на фоне терапии эналаприлом и 7,8% ($p < 0,05$) и 15,1% на фоне терапии лозартаном. Снижение САДн и ДАДн составило 5,2% и 4,7% против 4,9% ($p < 0,05$) и 2,4% ($p < 0,05$), 4,3% ($p < 0,05$) и 3,7% ($p < 0,05$) соответственно.

Лозартан, эналаприл и телмисартан не имели достоверных различий по гипотензивной эффективности в дневное время. Снижение дневного САД и ДАД (САДд и ДАДд) на фоне терапии лозартаном составило 9,6%

и 11,5% соответственно против 10,4% и 5,2% ($p < 0,05$) на фоне терапии эналаприлом, 9,3% и 9,4% ($p > 0,05$) на фоне терапии телмисартаном.

Обращает на себя внимание, что по данным СМАД у пациентов, получавших телмисартан, во все исследуемые промежутки времени имело место достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое было достоверно более выраженным, чем у пациентов, леченных эналаприлом и лозартаном. Кроме этого, телмисартан достоверно больше снижал скорость утреннего подъема САД и ДАД по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

В таблице 3 представлена динамика изменений эхокардиографических показателей функции сердца.

эндокринология

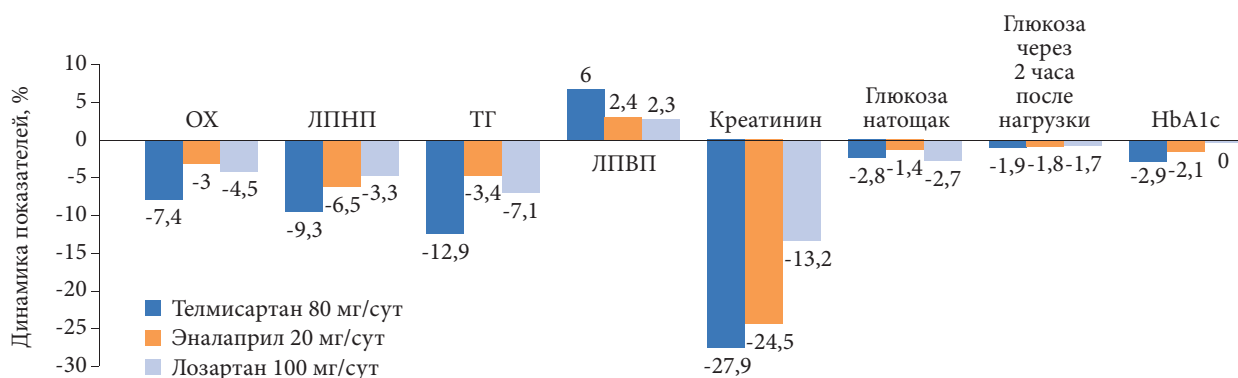


Рис. 2. Изменение метаболических показателей при терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном, %

Телмисартан в большей степени уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, чем эналаприл и лозартан, – на 1,7% и 9,5% против 1,2% ($p < 0,05$) и 2,8% ($p < 0,05$) и 1,2% ($p < 0,05$) и 5,5% ($p < 0,05$) соответственно. Кроме этого, у пациентов, получавших телмисартан, было отмечено наиболее значительное улучшение показателя E/A, характеризующего выраженность диастолической дисфункции, чем при терапии эналаприлом и лозартаном.

В таблице 4 представлена динамика изменений, характеризующих состояние сосудов эластичного и мышечного типов.

Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типов было отмечено при терапии телмисартаном, который снижал скорость пульсовой волны на каротидно-

феморальном участке (СПВ КФ) на 23,7% и на каротидно-радиальном (СПВ КР) – на 20,1% против 3,3% ($p < 0,05$) и 5,9% ($p < 0,05$) на фоне терапии эналаприлом, 4,1% ($p < 0,05$) и 15,7% ($p < 0,05$) на фоне терапии лозартаном.

Еще более выраженные различия наблюдались в степени влияния препаратов на индекс аугментации и центральное давление в аорте, которые снижались у пациентов, получавших телмисартан, на 9,8% и 4,2% соответственно, эналаприл – на 3,6% ($p < 0,05$) и 0,4% ($p < 0,05$), лозартан – на 3,5% ($p < 0,05$) и 1,3% ($p < 0,05$). Телмисартан также оказывал наиболее выраженное положительное влияние на толщину комплекса интима-медиа по сравнению с эналаприлом и лозартаном.

В таблице 5 представлена динамика изменений биохимических показателей.

Существенные различия между препаратами были выявлены по влиянию на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена (рис. 2). При терапии телмисартаном имело место достоверно более выраженное снижение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) на 7,4% (2,9% на фоне терапии эналаприлом ($p < 0,05$), 4,5% на фоне терапии лозартаном ($p < 0,05$)), 9,3% (6,5% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 3,3% на лозартане ($p < 0,05$)) и 12,9% (3,4% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 7,1% в группе лозартана ($p < 0,05$)) соответственно. При этом отмечено повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 6% (2,4% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 2,3% в группе лозартана ($p < 0,05$)). Кроме этого, у пациентов, леченных телмисар-

Таблица 4. Изменение эластичности различных сосудов при терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном

Показатель	Эналаприл Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели	Телмисартан Исходно/24 недели
СПВ КФ, м/с	12,1 ± 1,5/11,7 ± 1,5	12,1 ± 1,9/11,6 ± 1,6	12,2 ± 1,7/9,3 ± 1,4
СПВ КР, м/с	11,9 ± 1,5/11,2 ± 1,4	12,1 ± 2,2/10,2 ± 1,3	11,9 ± 1,6/9,5 ± 1,4
Индекс аугментации, %	41,4 ± 5,2/39,9 ± 4,9	39,8 ± 4,1/38,4 ± 4,0	43,4 ± 5,2/39,1 ± 5,1
Центральное давление в аорте, мм рт. ст.	136,1 ± 5,3/135,6 ± 5,3	135,9 ± 5,2/134,1 ± 5,1	139,1 ± 5,4/133,2 ± 5,3
КИМ справа, мм	1,02 ± 0,03/1,02 ± 0,03	1,02 ± 0,03/0,97 ± 0,02	1,03 ± 0,03/0,96 ± 0,02
КИМ слева, мм	1,03 ± 0,03/1,02 ± 0,02	1,04 ± 0,03/0,98 ± 0,02	1,05 ± 0,03/0,99 ± 0,02

СПВ КФ – скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте, СПВ КР – скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте, КИМ – толщина комплекса интима-медиа.



Таблица 5. Динамика биохимических показателей крови при терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном

Показатель	Эналаприл		Лозартан		Телмисартан	
	Исходно/24 недели	Изменение, %	Исходно/24 недели	Изменение, %	Исходно/24 недели	Изменение, %
ОХ, ммоль/л	6,7 ± 2,3/6,5 ± 2,1	-2,9 ± 0,8	6,6 ± 1,6/6,3 ± 1,2	-4,5 ± 0,25	6,8 ± 2,2/6,3 ± 1,4	-7,4 ± 0,4
ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 1,4/2,9 ± 0,9	-6,4 ± 0,3	3,0 ± 1,2/2,9 ± 0,8	-3,3 ± 0,3	3,2 ± 1,4/2,9 ± 1,1	-9,3 ± 0,2
ТГ, ммоль/л	2,9 ± 1,4/2,8 ± 0,9	-3,4 ± 0,3	2,8 ± 1,1/2,6 ± 0,8	-7,1 ± 0,3	3,1 ± 1,1/2,7 ± 0,4	-12,9 ± 6,3
ЛПВП, ммоль/л	0,84 ± 0,22/0,86 ± 0,23	2,4 ± 0,4	0,85 ± 0,24/0,87 ± 0,25	2,3 ± 0,4	0,83 ± 0,23/0,88 ± 0,26	6 ± 1,3
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1 ± 1,2/7,0 ± 1,1	-1,4 ± 0,8	7,2 ± 1,1/7,0 ± 0,8	-2,7 ± 0,3	7,1 ± 1,1/6,9 ± 0,8	-2,8 ± 0,3
Глюкоза через 2 часа после нагрузки глюкозой, ммоль/л	10,9 ± 1,6/10,7 ± 1,4	-1,8 ± 0,12	10,9 ± 1,8/10,7 ± 1,1	-1,8 ± 0,4	10,8 ± 1,5/10,6 ± 0,9	-1,9 ± 0,4
НbA1c, %	6,9 ± 0,3/6,8 ± 0,3	-1,4 ± 0,3	6,7 ± 0,3/6,7 ± 0,2	0 ± 0,3	6,8 ± 0,3/6,6 ± 0,2	-2,9 ± 0,33
С-пептид натощак, нг/мл	2,88 ± 0,59/2,82 ± 0,57	-2,1 ± 3,4	2,84 ± 0,61/2,83 ± 0,59	-0,35 ± 0,03	1,31 ± 0,5/1,19 ± 0,4	-9,1 ± 0,2
С-пептид постпрандиально, нг/мл	3,52 ± 0,62/3,37 ± 0,51	-4,3 ± 0,2	1,87 ± 0,6/1,81 ± 0,5	-3,2 ± 0,16	1,89 ± 0,6/1,71 ± 0,5	-9,5 ± 0,16
Лептин, нг/мл	25,1 ± 4,1/24,7 ± 3,8	-1,6 ± 0,7	25,9 ± 4,2/24,1 ± 3,7	-6,9 ± 0,1	26,7 ± 4,3/22,9 ± 3,9	-14,2 ± 0,9
ИРИ, мЕд/мл	21,9 ± 2,9/21,1 ± 2,8	-3,6 ± 0,3	22,1 ± 2,8/21,9 ± 2,7	-0,9 ± 0,3	23,2 ± 3,2/21,3 ± 2,8	-8,5 ± 0,6
Мочевая кислота, ммоль/л	431 ± 39/414 ± 29	-3,9 ± 0,25	461 ± 53/319 ± 21	-30,8 ± 6	448 ± 43/353 ± 21	-21,2 ± 5,1
Креатинин, ммоль/л	132,1 ± 22,3/99,8 ± 18,2	-24,4 ± 0,2	106,1 ± 11,3/92,1 ± 10,9	-13,2 ± 0,2	112,6 ± 13,1/81,1 ± 12,3	-27,9 ± 0,6

ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ИРИ – иммунореактивный инсулин, НbA1c – гликированный гемоглобин.

таном, отмечено снижение уровня мочевой кислоты на 21,2% против 3,9% на фоне терапии эналаприлом ($p < 0,05$), 30,8% – лозартаном. Уменьшение уровня креатинина в группе терапии телмисартаном составило 27,0% против 24,5% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 13,2% в группе лозартана ($p < 0,05$). Проводимая терапия приводила к различному снижению уровня глюкозы натощак и после нагрузки глюкозой (соответственно 1,4% и 1,8% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 2,7% и 1,8% в группе лозартана ($p < 0,05$), 2,8% и 1,9% на фоне терапии телмисартаном ($p < 0,05$)); уровня гликированного гемоглобина (НbA1c, %) (1,4% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 0%

в группе лозартана ($p < 0,05$), 2,9% в группе телмисартана ($p < 0,05$)), С-пептида натощак и после нагрузки, иммунореактивного инсулина (ИРИ) соответственно на 2,1%, 4,3% и 3,6% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 0,4%, 3,2% и 0,9% в группе лозартана ($p < 0,05$), 9,1%, 9,5% и 8,5% в группе телмисартана ($p < 0,05$). Принципиально важным для пациентов с артериальной гипертонией и ожирением является выявленное снижение уровня лептина крови при терапии телмисартаном на 14,2% против 1,6% в группе эналаприла ($p < 0,05$) и 6,9% в группе лозартана ($p < 0,05$). В таблице 6 представлена динамика изменений индекса массы

тела (ИМТ), показателя «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений на фоне различных вариантов лечения.

При терапии телмисартаном было отмечено снижение ИМТ на 3,8% против 2,6% в группе эналаприла ($p < 0,05$), 3,7% – в группе лозартана ($p < 0,05$). ОТ/ОБ уменьшился в группе терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном на 5,1%, 5,2% и 6,1%, а процент жировых отложений – на 3,2%, 5,4% и 11,2% (везде $p < 0,05$ в сравнении с телмисартаном) (рис. 3). Каких-либо побочных эффектов, связанных с проводимой терапией, в течение всего исследования у больных выявлено не было.



Таблица 6. Динамика индекса массы тела (ИМТ), показателя «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений при терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном

Показатель	Эналаприл Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели	Телмисартан Исходно/24 недели
ИМТ, кг/м ²	30,9 ± 2,2/30,1 ± 1,9	29,4 ± 3,6/28,9 ± 2,9	31,1 ± 3,1/29,9 ± 1,9
ОТ/ОБ	0,98 ± 0,06/0,93 ± 0,05	0,96 ± 0,04/0,91 ± 0,05	0,98 ± 0,06/0,92 ± 0,05
% жировых отложений	53,1 ± 7,1/51,4 ± 6,9	51,2 ± 5,2/48,4 ± 4,9	56,2 ± 6,9/49,9 ± 5,2

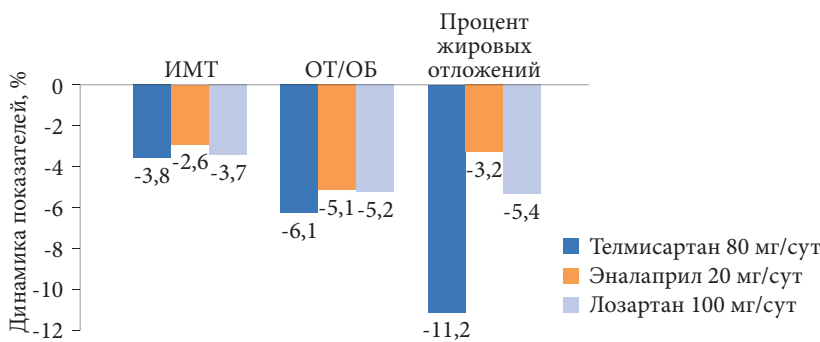


Рис. 3. Изменение индекса массы тела (ИМТ), показателя «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений при терапии эналаприлом, лозартаном и телмисартаном, %

Обсуждение результатов

Ожирение и ассоциированные с ним заболевания стали одной из наиболее важных проблем начала XXI века. Однако до настоящего времени, к сожалению, многие практические аспекты ведения этой распространенной категории пациентов остаются за рамками существующих рекомендаций, в том числе и по артериальной гипертензии. Такая ситуация объясняется отсутствием крупных рандомизированных клинических исследований по этой тематике. Однако, «как и глобальное потепление, эпидемия ожирения – разрастающийся кризис, который требует действия до того, как получены все научные данные» [5]. Вместе с тем к артериальной гипертензии на фоне ожирения в полной мере можно отнести слова академика Б.Е. Вотчала, который утверждал, что при лечении повышенного АД «мы ставим перед собой три задачи: этиологическую, патогенетическую и симптомати-

ческую» [6]. И с этих позиций уже сегодня вполне можно выработать оптимальную стратегию фармакотерапии артериальной гипертензии на фоне ожирения.

В нашем исследовании в группе терапии телмисартаном было достигнуто достоверное улучшение индекса массы тела (ИМТ), показателя «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ) и уменьшение процента жировых отложений.

Все вышеизложенное позволяет сделать практически однозначный вывод о том, что именно дополнительные свойства телмисартана определяют его высокую клиническую эффективность при артериальной гипертензии и ожирении. Что же принципиально отличает телмисартан от эналаприла и лозартана и позволяет именно ему добиться максимального положительного эффекта? На наш взгляд, это большая продолжительность гипотензивного эффекта, максимальная липофильность

и наличие антиатеросклеротического эффекта.

В настоящее время становится все более очевидным, что так называемый «класс-специфический» эффект антигипертензивных препаратов становится препятствием для их дифференцированного применения, так как нивелирует важные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы. Результаты проведенного исследования показали, что при сравнении телмисартана и лозартана именно телмисартан в наибольшей степени подходит для лечения артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела/ожирением, так как не только эффективно снижает АД, но и влияет на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в случае сочетания этих заболеваний (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения индекса массы тела (ИМТ), показателя «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений).

Выводы

1. Терапия телмисартаном у больных с артериальной гипертензией и ожирением позволяет достичь лучшего контроля АД, чем при использовании эналаприла и лозартана.
2. Кардио-, ангио- и нефропротекция при терапии телмисартаном у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением значительно более выражена, чем при лечении эналаприлом и лозартаном.
3. Телмисартан, в отличие от эналаприла и лозартана, позволяет существенно улучшить показатели липидного, углеводного, пуринового обмена и уменьшить выраженность инсулинорезистентности и системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.
4. Телмисартан, в отличие от эналаприла и лозартана, вызывает выраженное снижение уровня одного из ключевых адипокинов при ожирении – лептина.



Boehringer
Ingelheim

МИКАРДИС® 80 мг
ТЕЛМИСАРТАН 80 мг

МИКАРДИСПЛЮС®
ТЕЛМИСАРТАН 80 мг + ГИДРОХЛОРОТИАЗИД 12,5 мг



Власть над давлением

МИКАРДИС® – первый и единственный доступный для клинической практики БРА с двумя механизмами действия*

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®.

Торговое название: Микардис® (Mikardis®).

Регистрационный номер: П N015387/01 от 15.12.2009 г.

Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan).

Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность, период кормления грудью, obstructивные заболевания желчевыводящих путей, выраженные нарушения функции печени, возраст пациента до 18 лет. Взаимодействия: Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие

клинически значимые взаимодействия не установлены. Дозировка и назначение: Взрослые: рекомендуемая начальная доза Микардиса — 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день. Пожилые: коррекция доз не требуется. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: рекомендуемая доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Побочное действие: головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей, выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, диспепсия, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, симптомы, подобные тендиниту, инфекции мочевыводящей системы, сексис, боль в спине и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги

месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

МикардисПлюс® (MikardisPlus®). Рег. номер: П N015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид).

* Микардис 40 мг, Микардис 80 мг, МикардисПлюс являются зарегистрированными торговыми марками ООО «Берингер Ингельхайм».

Перед назначением любого упомянутого препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

* Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Системные гипертензии 2010; 4:5-9.

ООО «Берингер Ингельхайм»,
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544-50-44



ГОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»,
кафедра
эндокринологии
ФППОВ

Городская
клиническая
больница № 67
им. Л.А. Ворохобова
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Препараты сульфонилмочевины в современных алгоритмах ведения больных сахарным диабетом 2 типа

Д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА, к. м. н. Э.Р. ХАСАНОВА

В обзоре представлена эволюция взглядов на методы достижения гликемического контроля у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, описаны алгоритмы лечения пациентов с СД 2 типа согласно последним рекомендациям IDF и РАЭ. Современная стратегия сахароснижающей терапии основывается на достижении индивидуализированных целей гликемического контроля, устанавливаемых с учетом возраста пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний и других факторов, и предъявляет к сахароснижающим препаратам высокие требования не только в отношении их эффективности, но и профиля безопасности. Авторы обсуждают место глибенкламида в современных схемах лечения пациентов с СД 2 типа в качестве моно- и комбинированной терапии с точки зрения эффективности в отношении коррекции углеводного обмена и отсутствия/минимизации риска развития гипогликемических состояний, увеличения веса и негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. На основании данных доказательной медицины показано, что применение глибенкламида в микронизированной форме (препарат Манинил®) является эффективным, препарат обладает высоким профилем безопасности при корректной тактике лечения и может также назначаться пожилым пациентам с наличием сопутствующих заболеваний.

тием специфических сосудистых осложнений (микроангиопатий) и быстрым прогрессированием атеросклероза, что повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 4–5 раз по сравнению с общей популяцией [1–4]. При этом в 80% случаев причиной смерти больных СД 2 типа являются атеросклеротические поражения коронарных, церебральных и периферических сосудов [5]. В структуре причин смерти больных СД доля смертей, обусловленных атеросклерозом, превышает таковую от всех других причин, вместе взятых [5]. Согласно современным представлениям, такое выраженное поражение сосудистого русла происходит под влиянием гипергликемии, которая наряду с повышенным уровнем общего холестерина и артериального давления является фактором риска сердечно-сосудистой летальности [6].

Широко известные результаты крупномасштабного проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Проспективное исследование сахарного диабета в Великобритании), показавшие роль неудовлетворительного гликеми-

С ахарный диабет (СД) 2 типа – одно из наиболее распространенных заболеваний. В настоящее время, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), сахарным диабетом в мире болеют более 366 млн человек, а к 2030 г. эта цифра может превысить 552 млн человек, в основном за счет больных СД 2 типа. СД 2 типа – хроническое прогрессирующее заболевание с разви-



ческого контроля в прогрессирующем развитии диабетических сосудистых осложнений и подтвержденные в дальнейшем данными многочисленных рандомизированных исследований [7–14], стали основой Международного консенсуса по лечению СД 2 типа, провозгласившего достижение уровня HbA1c < 6,5% как конечную цель в лечении СД 2 типа.

Однако интенсивная сахароснижающая терапия связана с риском развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела, что приводит к повышению летальности по причине острых сосудистых катастроф. Согласно результатам последних рандомизированных исследований, эпизоды гипогликемии выявлялись чаще при интенсивном лечении по сравнению со стандартной терапией: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Исследование по кон-

тролю риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа): частота эпизодов гипогликемии составила 16,2% против 5,1% соответственно; VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование сахарного диабета у ветеранов войн США): 21,2% против 9,9%; ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation – Действие при диабете и сосудистой болезни: контролируемая оценка Претракса и Диамикрона MR): 2,7% против 1,5%. Повышение частоты гипогликемий сопровождалось увеличением общей летальности на 22% (исследование ACCORD) и повышением частоты сердечно-сосудистых событий в последующие 3 месяца после тяжелой гипогликемии у пожилых людей (исследование VADT) [15, 16]. В ходе крупных исследований было также показано, что риск

острой сердечно-сосудистой летальности повышается на фоне интенсивной сахароснижающей терапии, направленной на достижение целевого уровня HbA1c < 6,5%. В исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT были включены около 24 000 пациентов с большим «стажем» СД 2 типа, которые были рандомизированы в группы стандартного и интенсивного гликемического контроля для достижения уровня HbA1c менее 7,5% [15, 16, 17]. Средний уровень HbA1c в группе интенсивного контроля в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT составил 6,4%, 6,5% и 6,9% по сравнению с 7,5%, 7,3% и 8,5% в группе стандартного контроля. В этих исследованиях строгий гликемический контроль не снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений, и ни в одном из них не было отмечено положительного влияния интенсивной сахароснижающей тера-

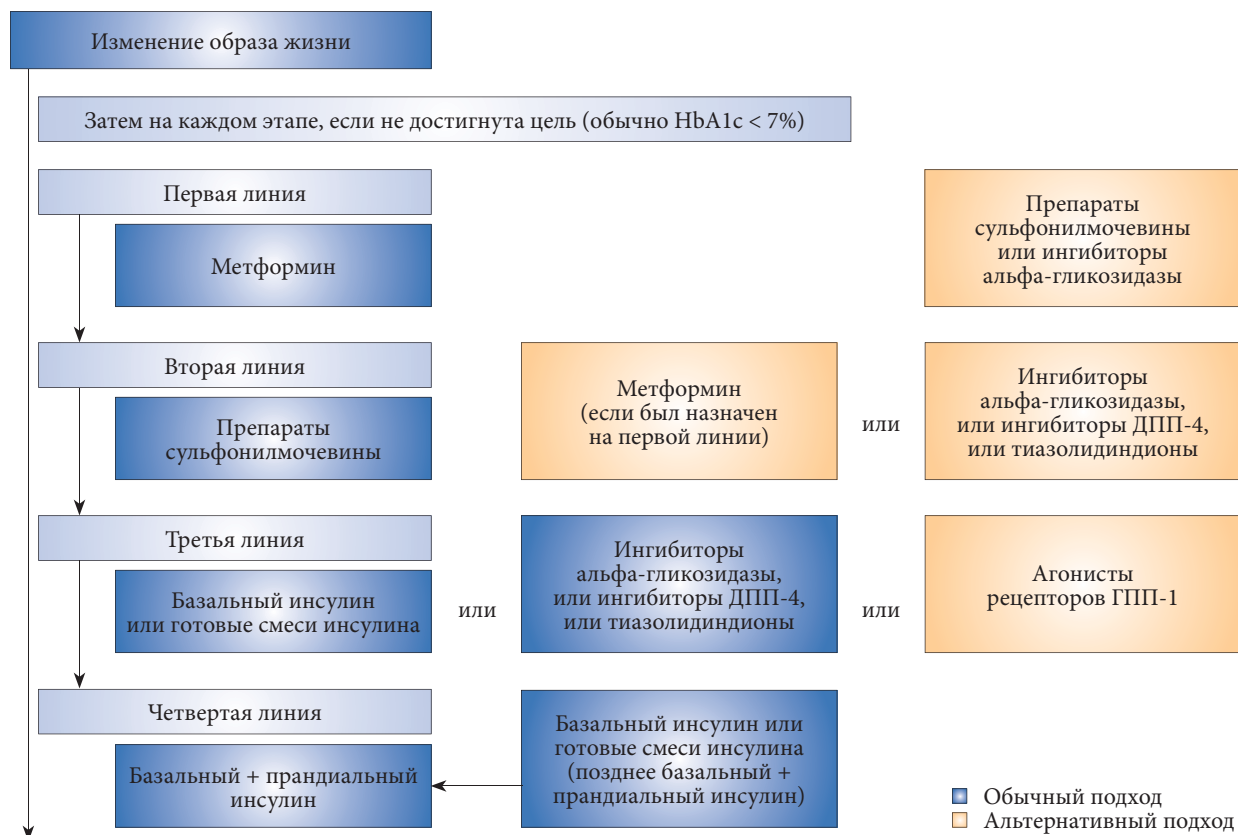


Рис. 1. Алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2 типа (IDF, 2011)



пии на частоту сердечно-сосудистых событий и смертность. Более того, исследование ACCORD было досрочно прервано в связи с повышенной смертностью среди пациентов, получавших интенсивную сахароснижающую терапию. Частота смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была выше в группе интенсивного контроля по сравнению с группой стандартного контроля (2,6% против 1,8%). Эти данные послужили основанием для пересмотра алгоритма ведения пациентов с СД, согласно которому интенсивная сахароснижающая терапия рекомендовалась для достижения целевого уровня гликемии. По последним рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), целевой уровень HbA1c с учетом ожидаемого снижения частоты развития осложнений составляет < 7%, а уровень HbA1c ≥ 7% является сигналом к изменению сахароснижающей терапии [18].

Согласно рекомендациям IDF (2011), тактика достижения целевого уровня гликемии (HbA1c < 7%) на первом этапе терапии

включает все мероприятия, касающиеся изменения образа жизни. Известно, что изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела и расширение физической активности, позволяет достичь целевого уровня гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа [7].

В связи с этим наряду с модификацией образа жизни предлагается поэтапное включение в терапию сахароснижающих препаратов (ССП) и рассматриваются четыре линии медикаментозной терапии с выбором обычного или альтернативного подхода (рис. 1) [19]. В качестве препарата первой линии рекомендуется (IDF, 2011) назначать метформин, учитывая его влияние на снижение уровня гликемии, отсутствие прибавки массы тела, низкий риск развития гипогликемических состояний, обычно хорошую переносимость и относительно низкую стоимость. Метформин остается наиболее изученным с точки зрения эффективности и профиля безопасности препаратом при монотерапии. Максимальная сахароснижающая активность метформина отмечается при дозе 2000–2500 мг/сутки, которую рекомендуется достигать методом титрования, увеличивая

дозировку на 500 мг каждую неделю (для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта). Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) должны назначаться пациентам с СД 2 типа в качестве препаратов второй линии, если на фоне монотерапии метформином не достигается целевой уровень HbA1c. В качестве препаратов третьей и четвертой линий рассматриваются различные варианты инсулинотерапии. Такие препараты, как ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), ингибиторы альфа-гликозидазы, производные тиазолидиндионов (ТЗД) или агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), на сегодняшний день (пока не опубликованы результаты проспективных исследований) являются альтернативными препаратами для лечения СД 2 типа [18].

В 2011 г. эксперты Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) предложили установить индивидуальные цели сахароснижающей терапии по уровню HbA1c в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, риска развития гипогликемических состояний и наличия/отсутствия тяжелых осложнений (табл. 1, 2) [20, 21].

Предложены схемы старта и интенсификации сахароснижающей терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c [20, 21]. Во всех случаях рекомендуется определить индивидуальное целевое значение HbA1c для каждого пациента и, исходя из клинической ситуации, выбрать оптимальный вариант медикаментозной терапии.

При исходном уровне HbA1c 6,5–7,5% рекомендуется начинать лечение с монотерапии препаратами с минимальным риском развития гипогликемии (метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1) (рис. 2) [20, 21]. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуются альтернативные варианты терапии (ПСМ, глиниды, ТЗД, ингибиторы альфа-гликози-

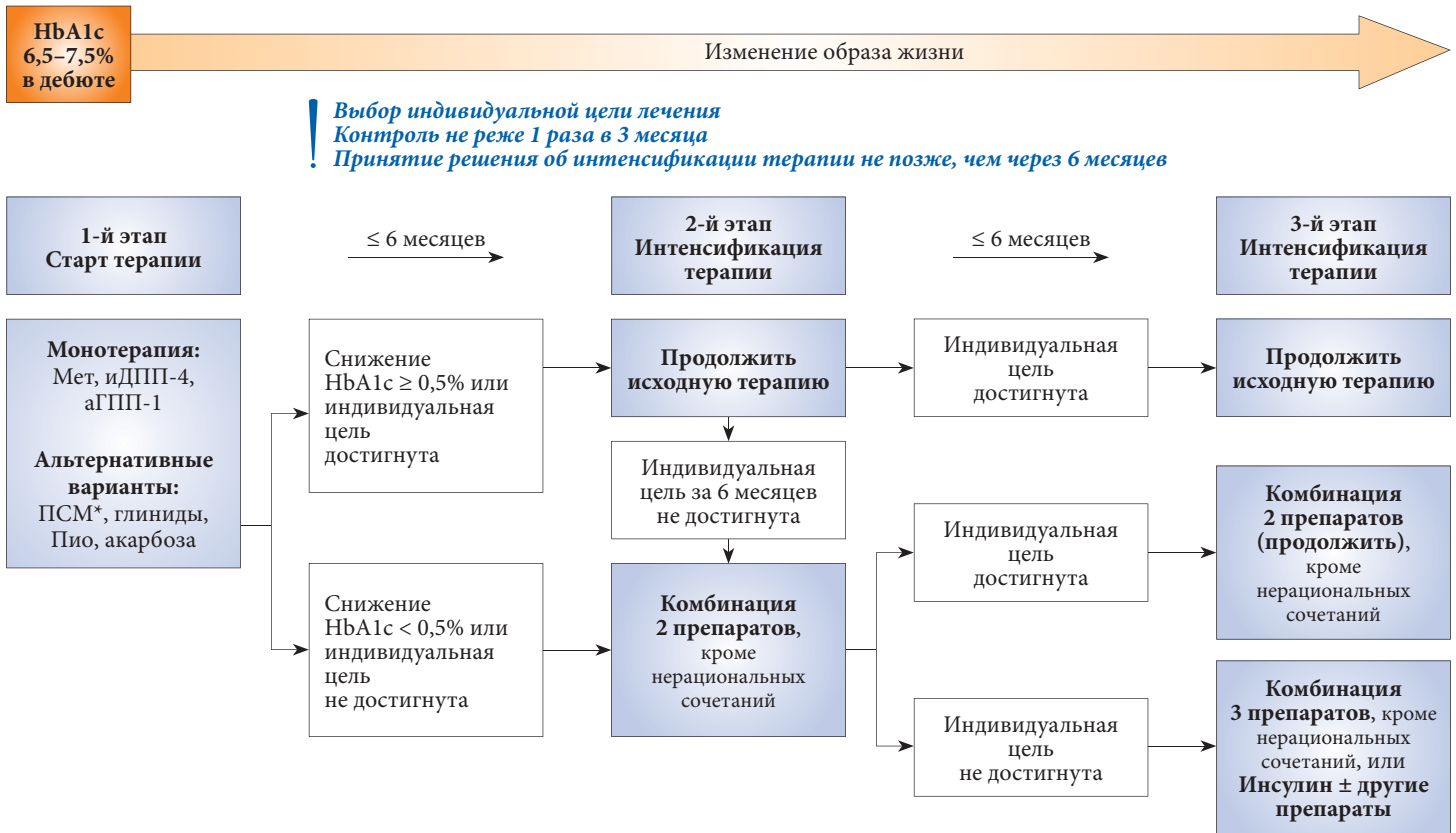
Таблица 1. Целевые значения гликемического контроля по уровню HbA1c

Наличие осложнений и/или риска тяжелых гипогликемий	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелых гипогликемий	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелых гипогликемий	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Таблица 2. Целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы крови

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0



Мет – метформин, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, Пио – пиоглитазон.

Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин. В любой комбинации 2 или 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

* Кроме глибенкламида.

Рис. 2. Алгоритм сахароснижающей терапии при исходном уровне НbA1c 6,5–7,5%

дазы). В связи с риском развития гипогликемических состояний ПСМ при исходном уровне НbA1c 6,5–7,5% не являются средствами первого ряда, поэтому назначение ПСМ при данном уровне НbA1c целесообразно в отсутствие избыточной массы тела (что свидетельствует о сниженной секреции инсулина) либо при наличии противопоказаний или непереносимости препаратов первого ряда. Терапия считается эффективной в случае достижения индивидуальных целей гликемии или снижения уровня НbA1c более чем на 0,5% от исходного за 6 месяцев наблюдения. Изменение терапии при недостаточной ее эффективности на каждом этапе рекомендуется осуществлять не позже,

чем через 6 месяцев от начала лечения, а в случае ухудшения самочувствия пациента – раньше [20, 21]. При интенсификации терапии на втором этапе назначаются комбинации двух препаратов, обладающих взаимодополняющим механизмом действия. Наиболее рациональными признаны комбинации «метформин + ингибитор ДПП-4», «метформин + агонист ГПП-1», «метформин + ПСМ или глинид», которые уменьшают инсулинорезистентность и стимулируют секрецию инсулина. Возможно назначение фиксированных комбинаций двух различных препаратов, в частности, зарегистрированных к применению в России готовых комбинаций («метформин + ПСМ», «метформин + ингибитор ДПП-4»).

При недостаточной эффективности двойной терапии (при использовании в максимальной дозировке) следующим этапом является назначение тройной комбинации ССП или инсулинотерапии. Могут быть использованы различные сочетания препаратов (в том числе инсулин), кроме нерациональных комбинаций. Метформин продолжает являться основой лечения на данном этапе, вторым и третьим может быть препарат инкретинового ряда (ингибитор ДПП-4 или агонист ГПП-1), ПСМ или глинид, в отдельных случаях – ТЗД [20, 21]. Если применение тройной комбинации ССП является недостаточно эффективным, согласно Российским рекомендациям



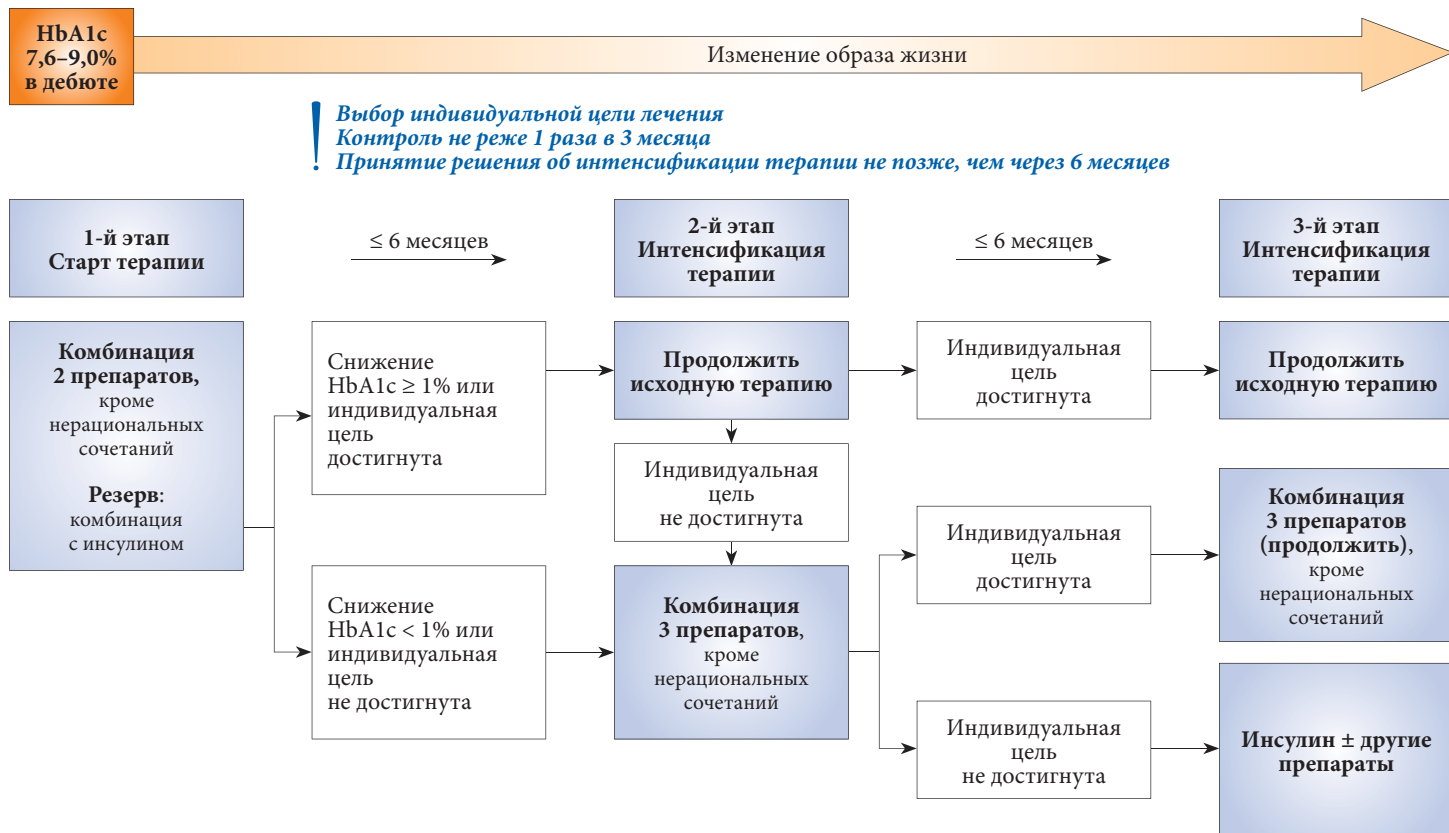
Сахароснижающая терапия

по проведению инсулинотерапии, необходимо проведение инсулинотерапии [22].

При исходном уровне HbA1c 7,6–9,0% (рис. 3) [20, 21] рекомендуется начать лечение с комбинации двух ССП, воздействующих на разные механизмы развития СД 2 типа. Наиболее рациональным является сочетание метформина (снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина либо за счет непосредственного воздействия на бета-клетки (ПССМ, глиниды и агонисты ГПП-1), либо опосредованно – за счет блокады расщепления нативного ГПП-1 (ингибиторы ДПП-4). Двойная комбинация ССП, воздействуя на оба патогенетических звена развития СД 2 типа (инсулинорезистентность и неадекватную секрецию инсулина), обеспечивает адекватный контроль гликемии натощак и после

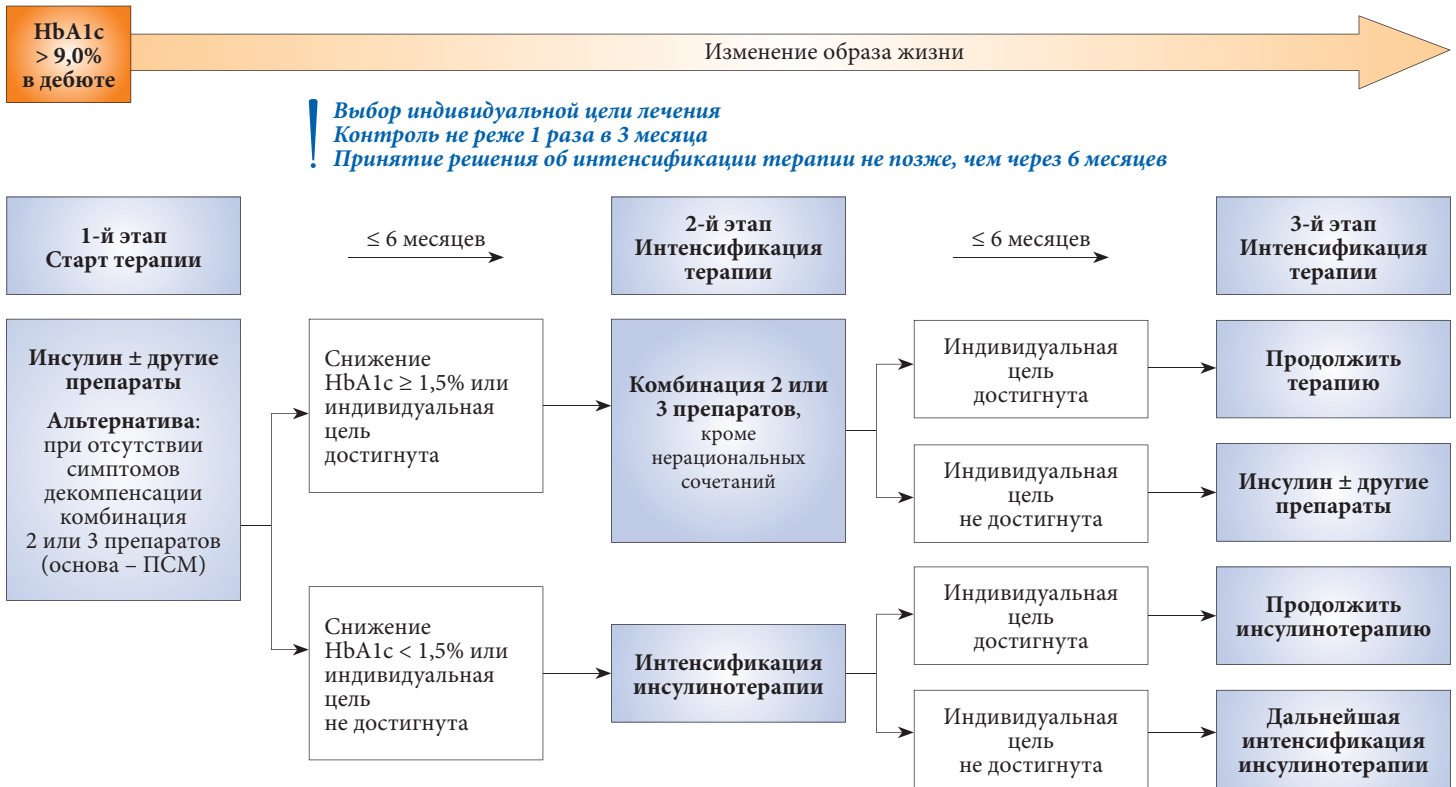
еды и приводит к быстрому достижению индивидуальной цели лечения. По данным многочисленных исследований, одновременное назначение препаратов с различным механизмом действия обеспечивает значимое снижение HbA1c не только за более короткие сроки, но и в меньших дозировках [23–25]. Эффективным считается темп снижения HbA1c > 1,0% за 6 месяцев наблюдения. Пациентам, входящим в группу высокого риска развития гипогликемических состояний, а также имеющим избыточную массу тела или ожирение, целесообразно назначение комбинаций метформина с ингибитором ДПП-4 или агонистом ГПП-1. Больным с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (HbA1c > 8,5%) рекомендуется назначение комбинации метформина с ПССМ или инсулином [20, 21]. В отсутствие достижения ин-

дивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA1c менее чем на 1,0% от исходного за 6 месяцев наблюдения на втором этапе необходимо назначение комбинации трех препаратов, одним из которых может быть инсулин. В любой тройной комбинации рекомендуется применение метформина (в отсутствие противопоказаний). Если комбинированная тройная терапия в течение 6 месяцев оказалась недостаточно эффективной, рекомендуется начать инсулинотерапию – сначала в фоновом, а затем и фоново-болюсном режиме, при переходе к которому необходимо отменить препараты, стимулирующие секрецию инсулина [20, 21]. Исходный уровень HbA1c > 9% предполагает наличие глюкозотоксичности, для устранения которой необходимо назначение инсулинотерапии (или комби-



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин. В любой комбинации 2 или 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рис. 3. Алгоритм сахароснижающей терапии при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин. В любой комбинации 2 или 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

Рис. 4. Алгоритм сахароснижающей терапии при исходном уровне НbA1c > 9%

нации инсулина с ССП) (рис. 4) [20, 21]. В редких случаях, когда при исходном уровне НbA1c > 9% отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации заболевания, можно начать лечение с альтернативного варианта с назначением комбинации двух или трех ССП. Основой такой комбинации являются ПСМ как средства, наиболее эффективно повышающие секрецию эндогенного инсулина [20, 21]. Если в течение 6 месяцев инсулинотерапии достигнуты индивидуальные цели гликемического контроля или уровень НbA1c снизился > 1,5%, то возможен переход на комбинацию двух или трех ССП с отменой инсулинотерапии. В любой комбинации двух или трех препаратов рекомендуется использование метформина (в отсутствие противопоказаний). Если же за 6 ме-

сяцев терапии цель не достигнута или уровень НbA1c снизился < 1,5%, то терапию инсулином необходимо интенсифицировать в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа» [22]. Таким образом, применение ПСМ в лечении СД 2 типа прочно сохраняет свои позиции в современной стратегии сахароснижающей терапии. Одним из наиболее известных и широко применяемых препаратов данного класса по-прежнему является глибенкламид, внедренный в клиническую практику еще в 1969 г. Глибенкламид, известный у нас в стране под торговым наименованием Манинил® (компания «Берлин-Хеми АГ», Германия), включен в современные алгоритмы сахароснижающей

терапии как наиболее эффективный по своей гипогликемической активности препарат, а также благодаря таким характеристикам, как удобство применения (не чаще 1–2 раз в день), отсутствие клинически значимых (за исключением гипогликемии) побочных эффектов и невысокая стоимость. Манинил® (глибенкламид) как препарат, играющий важную роль в оптимизации фармакотерапии СД 2 типа, неоднократно удостоивался международных премий. Значение глибенкламида, в частности его микронизированной формы, для мировой диабетологии было по достоинству оценено престижной фармацевтической премией имени Г. Крейтцфельда в 2010 г. В 2012 г. Международное общество профилактической медицины впервые учредило номинацию «Профилактическое лекарствен-



ное средство» и присудило премию препарату Манинил®. Препарат, достойный присуждения премии, должен удовлетворять следующим критериям: обладать значительным терапевтическим и профилактическим потенциалом при СД 2 типа и его осложнениях, что должны подтверждать результаты большого числа доказательных исследований; должен быть представлен в современной лекарственной форме; обладать высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью; быть пригодным для использования в комбинации с другими ССП или инсулином; быть пригодным для назначения пациентам пожилого возраста и иметь приемлемый фармакоэкономический профиль. Все эти характеристики присущи препарату Манинил®.

Основным механизмом сахароснижающего действия производных сульфонилмочевины является стимуляция секреции инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны бета-клеток поджелудочной железы, интегрированными в структуру аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых K^+ -каналов. В настоящее время роль АТФ-зависимых K^+ -каналов в процессе регуляции инсулиновой секреции считается ключевой. Схематически этот процесс выглядит следующим образом: при поступлении глюкозы в бета-клетку повышается внутриклеточная концентрация АТФ, в результате чего закрываются АТФ-зависимые K^+ -каналы, происходит деполяризация мембраны, открываются вольтажзависимые Ca^{2+} -каналы, и ионы Ca^{2+} входят в клетку. Вследствие повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и секреция инсулина, синтезированного ранее и накопленного в бета-клетке. Благодаря тому, что ПСМ повышают чувствительность бета-клеток поджелудочной железы к глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду (ГИП), стимуляция

Глибенкламид, известный у нас в стране под торговым наименованием Манинил® (компания «Берлин-Хеми АГ», Германия), включен в современные алгоритмы сахароснижающей терапии как наиболее эффективный по своей гипогликемической активности препарат, а также благодаря таким характеристикам, как удобство применения (не чаще 1–2 раз в день), отсутствие клинически значимых (за исключением гипогликемии) побочных эффектов и невысокая стоимость.

секреции инсулина происходит в зависимости от уровня гликемии, вследствие чего восстанавливается нормальная кривая инсулиновой секреции (1-я фаза), необходимая для снижения постпрандиальной гликемии. Неодинаковая аффинность ПСМ к специфическим рецепторам бета-клеток поджелудочной железы обуславливает их различную сахароснижающую активность. Чем выше сродство препарата к рецептору, тем длительнее его ингибирующее влияние на АТФ-зависимые K^+ -каналы и тем сильнее стимулируется секреция инсулина за счет поступления в бета-клетки ионов Ca^{2+} .

Среди всех ПСМ наиболее выраженным эффектом обладает глибенкламид. Высокая сахароснижающая активность глибенкламида объясняется особенностями его химической структуры – наличием не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной группировки. Соединяясь с двумя связывающими местами рецепторов бета-клеток поджелудочной железы, глибенкламид наиболее быстро и мощно способствует закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} и секрецию инсулина. Благодаря мощному сахароснижающему действию, отличающему глибенкламид от всех других имеющихся в настоящее время ПСМ, препарат, по мнению

многих авторов, по-прежнему остается «золотым стандартом» пероральной сахароснижающей терапии. Практически во всех исследованиях, изучающих различные подходы к лечению СД 2 типа, активность сахароснижающих средств сравнивают с активностью глибенкламида. Многочисленные рандомизированные исследования доказали клиническую эффективность глибенкламида в поддержании гликемического контроля. Одно из крупномасштабных исследований – UKPDS, в котором участвовали 4279 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, – показало, что через 3 года терапии цели гликемического контроля (гликемия $< 7,8$ ммоль/л и $HbA_{1c} < 7,0\%$) были достигнуты у 47% пациентов, получавших терапию глибенкламидом или инсулином, и у 44% пациентов, получавших метформин [7]. Проведенный А. Gangji и соавт. метаанализ 20 исследований, в которых глибенкламид сравнивали с другими ПСМ и секретагогами, подтвердил самую высокую эффективность глибенкламида по сравнению с другими ПСМ [26]. Исследование ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial – Исследование исходов прогрессирующего диабета), включавшее 4127 пациентов, которые получали росиглитазон, метформин и глибенкламид в течение 4 лет, также продемонстрировало наибольшую сахароснижающую активность глибенкламида в течение 1-го года

эндокринология



терапии и наиболее значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [9].

Критерием эффективности любого сахароснижающего препарата является не только достижение и поддержание адекватного гликемического контроля, но и способность препарата предупреждать макро- и микрососудистые осложнения СД, от которых погибают большинство больных. Глибенкламид можно считать самым изученным препаратом среди ПСМ 2-го поколения, поскольку во всех крупных многоцентровых исследованиях, посвященных лечению СД 2 типа и развитию его осложнений, участвовали группы пациентов, которые принимали глибенкламид. В ходе исследования UKPDS было продемонстрировано, что длительное применение глибенкламида приводит к значительному снижению риска развития микрососудистых осложнений [7]. По завершении исследования UKPDS часть пациентов была включена в дальнейшее наблюдение длительностью 10 лет, в результате чего появилась возможность проследить эффекты интенсивной сахароснижающей терапии в течение 20 лет после первичной диагностики СД 2 типа. В группе приема ПСМ или инсулинотерапии частота микрососудистых осложнений СД к моменту окончания периода наблюдения достоверно снизилась на 24%, частота инфаркта миокарда – на 15%, смертность от других причин – на 13% [13]. В исследовании ADOPT отмечалось снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений в группе глибенкламида в 2,2 раза по сравнению с группой росиглитазона [9]. Таким образом, доказано, что прием ПСМ, в частности глибенкламида, в течение длительного времени снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Аспекты сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих средств и возможности снижения сердечно-сосудистого риска путем оптимизации терапии СД 2 типа были и остаются темами дискус-

сий и научного поиска. В середине 70-х годов прошлого столетия появились публикации, свидетельствовавшие о повышении сердечно-сосудистой смертности при применении ПСМ 1-го поколения, в частности толбутамида [16]. В те же годы начали проводить исследования по изучению профиля безопасности глибенкламида, результаты которых носили противоречивый характер. Некоторые авторы опровергали предположения о высоком риске сосудистых катастроф при приеме глибенкламида, другие указывали на его кардиотоксичность. Это, скорее всего, обусловлено различиями в методологии проведения исследований. В тех исследованиях, где было показано негативное влияние глибенкламида на сердечно-сосудистую систему, препарат вводили в высоких дозах внутривенно или внутривенно, что, безусловно, нельзя сравнивать с пероральным приемом при СД 2 типа. Этот вопрос был закрыт после публикаций результатов UKPDS [7], показавших отсутствие через 10 лет лечения заметной разницы в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между группами больных, получавших лечение инсулином, глибенкламидом или хлорпропамидом. Активная дискуссия возобновилась в середине 1990-х гг., когда были клонированы АТФ-зависимые K^+ -каналы и доказана гетерогенность рецепторов к ПСМ (SUR) в бета-клетке (SUR1) и в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки (SUR2A и SUR2B). Было высказано мнение о том, что в связи с наличием в структуре глибенкламида сульфонилмочевинной и бензамидной группировок препарат может обладать кардиотоксическим эффектом, так как в эксперименте он блокирует активность АТФ-зависимых K^+ -каналов не только бета-клеток поджелудочной железы, но и кардиомиоцитов, связываясь с SUR2A, содержащим только бензамидные связывающие места. Длительная блокада K^+ -АТФ-каналов кардиомиоцитов высокими

дозами ПСМ в условиях эксперимента с моделированием ишемии миокарда усугубляла нарушения обмена калия в кардиомиоцитах. Теоретически это могло бы отрицательно влиять на исходы инфаркта миокарда у больных СД 2 типа [27, 28]. Однако кардиотропность глибенкламида не подтвердилась *in vivo*: установлено, что кардиомиоцит имеет существенно более низкую чувствительность к ПСМ, чем бета-клетка [29–31]. Эта гипотеза не подтвердилась и в клинических исследованиях. В проспективном исследовании LAMBDA (The LANGendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment – Лангендрерское исследование острого инфаркта миокарда и уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом) было показано, что предшествующий прием глибенкламида, как и всех остальных ПСМ, не оказывает отрицательного влияния на уровень выживаемости больных с СД 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда [32]. В другом исследовании ретроспективно оценивалась летальность от инфаркта миокарда у 386 пациентов с СД 2 типа, которые до инфаркта получали ПСМ 2-го поколения ($n = 120$), инсулин ($n = 180$) или немедикаментозное лечение ($n = 86$). После исключения таких факторов, как возраст, пол, сердечная недостаточность, длительность СД, почечная дисфункция, проведение реваскуляризации миокарда, оказалось, что на фоне приема ПСМ летальность от инфаркта миокарда была достоверно ниже, чем в группе инсулинотерапии (относительный риск 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,80; $p = 0,009$) [33]. Результаты ретроспективного метаанализа, в котором изучалось влияние монотерапии различными ПСМ на летальность среди 11 141 пациентов с СД 2 типа, не выявили достоверной разницы в риске общей летальности между пациентами, получавшими монотерапию глибенкламидом ($n = 4279$), глипизидом ($n = 4325$) или глимепиридом ($n = 2537$) [34].

эндокринология



Глибенкламид и другие ПСМ не увеличивают сердечно-сосудистый риск. Глибенкламид обладает скорее кардиопротекторным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку его мягкое действие на АТФ-зависимые K^+ -каналы миокардиоцитов предотвращает чрезмерную потерю калия и, следовательно, нарушения ритма при инфаркте миокарда.

В дальнейшем прицельному изучению с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности подвергались все новые сахароснижающие средства. Проведено немало специальных исследований, посвященных оценке сердечно-сосудистых исходов на фоне лечения СД 2 типа различными ПСМ, однако кардиотоксичность этого класса препаратов или отдельных его представителей не подтвердилась. Так, в систематический обзор 2008 г., посвященный проблеме долгосрочных сердечно-сосудистых исходов пероральной сахароснижающей терапии, включены результаты анализа данных 40 контролируемых исследований, в которых регистрировались сердечно-сосудистые события (в основном инфаркты миокарда и инсульты) у пациентов с СД 2 типа, получавших ПСМ 2-й генерации, бигуаниды, ТЗД или меглитиниды. Статистический анализ не выявил взаимосвязи приема ССП с повышением частоты смертельных и не смертельных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности [35]. В 2010 г. был представлен анализ литературных данных о частоте сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии СД 2 типа секреторагами, в том числе ПСМ. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях с общим числом пациентов 2822 и длительностью наблюдения от 1 до 10 лет, в которых оценивал-

ся риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа, авторы не выявили статистически значимых различий между группами больных, получавших монотерапию глибенкламидом и другими секреторагами (хлорпропамидом, репаглинидом и глимепиридом) [36].

Кроме того, в отношении глибенкламида был показан его достаточно выраженный антиаритмический эффект. Это свойство напрямую связано с мягким действием препарата на АТФ-зависимые K^+ -каналы (блокада затрагивает порядка 10% каналов) и способностью предотвращать чрезмерную потерю ионов K^+ клетками миокарда в условиях ишемии. Это свойство отличает глибенкламид от других ПСМ, которые практически не связываются с рецепторами в миокарде. Антиаритмический эффект глибенкламида очень важен для пациентов с СД 2 типа в остром периоде инфаркта миокарда, поскольку одной из основных причин смерти этой категории больных является желудочковая аритмия и, в частности, фибрилляция желудочков, связанная со снижением внутриклеточного содержания ионов K^+ . В клинических исследованиях получены доказательства того, что у пациентов с СД 2 типа, которые принимали глибенкламид, в условиях развившейся ишемии снижается вероятность возникновения желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков [37]. В одном из исследований регистрировали аритмические осложнения острого инфаркта миокарда у 232 пациентов с СД 2 типа. 106 больных получали глибенкламид (группа 1), 126 – другие ССП или не получали медикаментозной терапии (группа 2). Контрольную группу составили 830 больных с инфарктом миокарда без СД. Отмечено, что фибрилляция желудочков достоверно реже возникла у пациентов группы 1 (1,9%) по сравнению с группой 2 (7,9%) и контролем (9,9%) [38]. Ретроспективная оценка 56 715 историй болезни выявила, что летальность при остром инфаркте миокарда

составила 12% в группе пациентов без СД и 28,1% у пациентов с СД, а частота развития фибрилляции желудочков у больных СД, получавших глибенкламид, была аналогична таковой у пациентов без СД (11,8 и 11,0% соответственно), однако была меньше, чем у пациентов, получавших гликлазид (18%) и инсулин (22,8%) [39]. Определенную точку в вопросе влияния глибенкламида на сердечно-сосудистую систему может поставить метаанализ A.S. Gangji и соавт. [26], одной из целей которого было сравнение безопасности монотерапии глибенкламидом, другими секреторагами и инсулином в отношении риска развития гипогликемии и сердечно-сосудистых событий. Авторами метаанализа, в который было включено 21 рандомизированное клиническое исследование, проводившееся в период с 1966 по 2005 г., был сделан вывод, что применение глибенкламида ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний, но не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых событий, смерти и увеличением массы тела к концу периода наблюдения. Таким образом, накопленные к настоящему времени данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что глибенкламид и другие ПСМ не увеличивают сердечно-сосудистый риск. Глибенкламид обладает скорее кардиопротекторным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку его мягкое действие на АТФ-зависимые K^+ -каналы миокардиоцитов предотвращает чрезмерную потерю калия и, следовательно, нарушения ритма при инфаркте миокарда.

Как отмечалось выше, глибенкламид обладает наибольшим сродством к АТФ-зависимым K^+ -каналам бета-клеток поджелудочной железы и поэтому оказывает самый мощный сахароснижающий эффект, нередко являющийся причиной развития гипогликемических состояний. Повышенный риск развития гипогликемических состояний, как правило, связан с нарушением режима питания



(пропусками приемов пищи), интенсивной физической нагрузкой, быстрым титрованием дозы глибенкламида и приемом немикронизированного глибенкламида, который обладает менее безопасным фармакокинетическим профилем. Особенностью традиционных лекарственных форм глибенкламида является медленное и постепенно нарастающее наступление сахароснижающего эффекта. Это связано с медленным всасыванием препарата и его низкой биодоступностью, что повышает вероятность развития гипогликемии в постабсорбционном периоде, особенно при приеме высоких доз (10 мг и более). Это объясняет повышенный риск отсроченной, возникающей на 4–6-м часу после приема препарата, гипогликемии. Решить эту проблему позволяет микроинизированная форма глибенкламида, которая практически вытеснила обычные формы препарата из клинической практики. Микроинизированные формы (Манинил® 3,5 и Манинил® 1,75) характеризуются практически 100%-ной биодоступностью и большей эффективностью при употреблении в меньшей разовой и суточной дозе. Полное высвобождение действующего вещества происходит в течение 5 минут после растворения таблетки. Благодаря высокой биодоступности суточную дозу препарата Манинил® можно уменьшить на 30–40% по сравнению с приемом обычных таблеток глибенкламида. Период полувыведения микроинизированной формы составляет 2–5 часов, а длительность сахароснижающего действия достигает 24 часов. Благодаря оптимальной фармакокинетике для круглосуточного контроля гликемии Манинил® достаточно принимать 1–2 раза в сутки непосредственно перед приемом пищи. Пик сахароснижающего действия микроинизированного глибенкламида почти полностью совпадает с фазой постабсорбционной гипергликемии, что способствует снижению риска развития гипогликемических состояний между приемами

пищи – без сомнения, это весьма актуально для больных пожилого возраста. Следует помнить о необходимости постепенного, медленного титрования доз препарата. Начинать подбор дозы препарата Манинил® рекомендуется с однократного приема 1,75 мг. Дозу увеличивают не быстрее чем каждые 7–10 дней до достижения необходимого терапевтического эффекта. Не следует назначать препарат в дозе более 14 мг/сут. Непременным условием правильности подбора дозы и профилактики развития гипогликемических состояний является строгое соблюдение пациентом низкокалорийной (при СД 2 типа с ожирением) либо изокалорийной (при нормальной массе тела) диеты. Чрезмерная стимуляция секреции инсулина при применении глибенкламида отмечается только при передозировке, поскольку препарат повышает чувствительность бета-клеток поджелудочной железы к ГИП и стимулирует секрецию инсулина в соответствии с уровнем гликемии. Правильно подобранная доза препарата Манинил® на фоне корректной диетотерапии, напротив, при длительном применении обеспечивает нормализацию уровня инсулинемии благодаря восстановлению чувствительности периферических тканей к нему и устранению гипергликемии. Частота гипогликемий на фоне лечения глибенкламидом в условиях реальной клинической практики остается невысокой. В проспективном исследовании на большой выборке больных СД 2 типа частота тяжелых гипогликемий, которые требовали внутривенного введения глюкозы или глюкагона, составила 5,6 на 1000 пациенто-лет применения глибенкламида, хотя и была выше, чем у пациентов, принимавших глимепирид [40]. Все случаи гипогликемии, как правило, имели место у пожилых больных (средний возраст – 79 лет) или пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (снижение функции почек, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, опухоли,

церебральная ишемия, алкоголизм, деменция) [41]. В упоминавшемся выше систематическом обзоре, посвященном сравнению параметров безопасности ПСМ и других секретогогов, оценивалась частота гипогликемии у пациентов, получавших монотерапию глибенкламидом, по сравнению с монотерапией хлорпропамидом, глипизидом, глимепиридом, гликлазидом, репаглинидом и натеглинидом [36]. В 3 из 11 отобранных для анализа рандомизированных исследований с участием 4713 пациентов и длительностью наблюдения от 8 недель до 5 лет было показано, что частота гипогликемий на фоне терапии глибенкламидом выше по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. Однако следует учесть, что в этих исследованиях назначался немикронизированный глибенкламид в максимальной дозе 10 мг/сут. В остальных 8 проспективных исследованиях статистически значимых отличий по частоте гипогликемий между глибенкламидом и другими секретогогами отмечено не было. В двух исследованиях при сравнении микроинизированного глибенкламида с репаглинидом относительный риск гипогликемий в обеих группах был сопоставимым и составил 0,93 (95% ДИ 0,39–2,24) и 0,97 (95% ДИ 0,51–1,83) соответственно. Таким образом, при сравнении монотерапии глибенкламидом и другими секретогогами в исследованиях, выполненных независимо друг от друга разными авторами, не получено доказательств повышенного риска развития гипогликемических эпизодов на фоне терапии глибенкламидом. Применение микроинизированных форм глибенкламида позволяет снизить риск этого осложнения сахароснижающей терапии. СД 2 типа является хроническим заболеванием, при котором прогрессирует инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность, что приводит к развитию вторичной резистентности к ПСМ и необходимости назначения комбинированной сахароснижающей

эндокринология



терапии или перевода на инсулинотерапию. В целом ряде исследований показана эффективность глибенкламида в комбинации с фоновой инсулинотерапией [42, 43], метформином [24, 44, 45] и ТЗД при развитии вторичной резистентности к ПСМ [46]. Проведены также исследования, свидетельствующие об эффективности и высоком профиле безопасности комбинации глибенкламида и препаратов инкретинового ряда – аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 [47–50]. Таким образом, глибенкламид можно комбинировать с любыми известными на сегодняшний день сахароснижающими препаратами (за исключением секретагогов и прандиального инсулина), что способствует улучшению гликемического контроля без повышения риска гипогликемических состояний благодаря возможности снижения дозы глибенкламида при комбинации различных препаратов.

Пациенты с СД 2 типа – в большинстве случаев пожилые люди с избыточной массой тела, стра-

дающие ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, имеющие высокий риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта. Гипергликемия, как показали результаты метаанализа 20 исследований, включавших 95 783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, является таким же фактором риска развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и высокий уровень общего холестерина и артериального давления [6]. Снизить риск сердечно-сосудистой смерти можно с помощью оптимального гликемического контроля, при котором отсутствует риск развития гипогликемических состояний. С этой точки зрения применение глибенкламида в микронизированной форме является эффективным, препарат обладает высоким профилем безопасности при корректной тактике лечения и может также назначаться пожилым пациентам с наличием сопутствующих заболеваний.

Важнейшим аспектом в терапии СД 2 типа, безусловно, является фармакоэкономический вопрос, то есть выбор препарата с оптимальным соотношением стоимости и клинической эффективности и профиля безопасности. Это связано с необходимостью длительного (пожизненного) лечения СД. Немаловажным фактором является высокая заболеваемость и огромное количество пациентов, страдающих СД 2 типа. Цена социально значимых препаратов, к которым относятся пероральные сахароснижающие средства, должна быть приемлемой как для каждого конкретного пациента, так и в целом для системы здравоохранения, которая обеспечивает больных сахароснижающими препаратами за счет государственного бюджета. В этом ряду Манинил® является наиболее эффективным и доступным ПСМ. Существуют данные о том, что стоимость 1 DDD (defined daily dose – установленная суточная доза препарата) и годового курса лечения препаратом Ма-

нинил® 3,5 мг в 9 и 10 раз меньше стоимости терапии препаратом Амарил® 2 мг и 4 мг соответственно и в 15 раз меньше лечения препаратом Диабетон® МВ 80 мг [51]. Высокую социальную значимость глибенкламида подчеркивают и эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включив его в очередной раз в перечень Основных лекарственных средств (16-я редакция списка, март 2010). Этот перечень содержит наиболее эффективные, безопасные и выгодные с фармакоэкономической точки зрения лекарственные средства для лечения социально значимых заболеваний. Следует отметить, что глибенкламид является единственным представителем ПСМ в данном списке, наряду с метформином и инсулином короткой и средней продолжительности действия. Глибенкламид включен также в список Основных лекарственных средств и в нашей стране.

Таким образом, современная стратегия сахароснижающей терапии предполагает применение комбинаций сахароснижающих препаратов, которые были бы наиболее эффективными в отношении коррекции углеводного обмена, без риска развития гипогликемических состояний, увеличения веса и негативного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Применение глибенкламида в комплексной терапии СД 2 типа на сегодняшний день прочно сохраняет свои позиции в различных алгоритмах лечения, учитывая поставленную цель гликемического контроля, возраст пациента и наличие у него сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение микронизированной формы препарата Манинил® при корректном проведении терапии обеспечивает благоприятное сочетание эффективности и высокого профиля безопасности.

Благодаря своему фармакоэкономическому профилю глибенкламид включен в список Основных лекарственных средств ВОЗ и РФ. 🌐

Литература
→ С. 75

NB

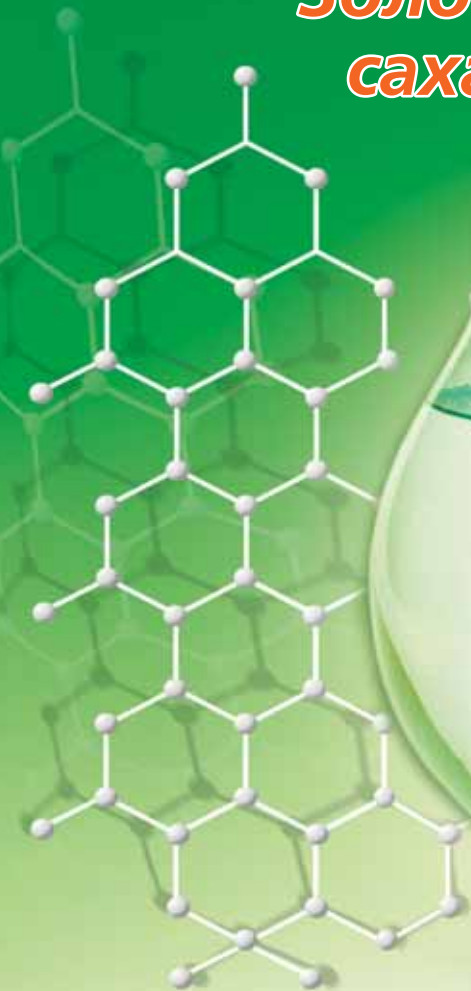
Манинил® 3,5 и Манинил® 1,75 – микронизированные формы глибенкламида

- ✓ Практически 100%-ная биодоступность.
- ✓ Большая эффективность при употреблении в меньшей разовой и суточной дозе, по сравнению с немикронизированным глибенкламидом.
- ✓ Полное высвобождение действующего вещества – в течение 5 минут после растворения таблетки.
- ✓ Длительность сахароснижающего действия – до 24 часов.
- ✓ Манинил® достаточно принимать 1–2 раза в сутки непосредственно перед приемом пищи.
- ✓ Включен в список основных лекарственных средств ВОЗ и РФ.

Манинил®

глибенкламид 1,75/3,5

**Золотой стандарт в лечении
сахарного диабета 2 типа***



Ø ≤ 35 мкм

Контролируется методом
лазерной дифракции

- **Высокотехнологичная микронизированная форма глибенкламида****
- **Низкий риск гипогликемий***
Оптимальный сахароснижающий эффект****
- **Включен в перечень Основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения******

* Балаболкин М.И. «Лечение сахарного диабета и его осложнений». Москва, Медицина, 2005

** Инструкция по медицинскому применению препаратов Манинил 1,75/3,5, раздел фармакодинамика

*** Зилов А.В. «Сахарный диабет». 2/2010: 99–103

**** http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

123317 Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01
www.berlin-chemie.ru



ФГБУ
«Эндокринологический
научный центр»,
отделение
кардиологии
Института диабета

«Флорентийская перспектива»: механизмы формирования

Д. м. н., проф. А.А. АЛЕКСАНДРОВ

В статье обсуждается вопрос сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины в режиме моно- и комбинированной терапии с бигуанидами.

Проведен анализ влияния различных препаратов группы сульфонилмочевины на естественные клеточные механизмы защиты миокарда от ишемии.

Показано, что глимеирид можно рассматривать как один из наиболее безопасных препаратов сульфонилмочевины в отношении сердечно-сосудистого риска. Препарат может использоваться в качестве сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, страдающих ишемической болезнью сердца. Комбинация глимеирида и метформина оказывает двойное положительно направленное воздействие на ишемическое прекондиционирование миокарда, то есть использование такой комбинации у больных СД 2 типа позволяет не только эффективно достигнуть целевых показателей углеводного обмена, но и сделать это максимально безопасно с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений.

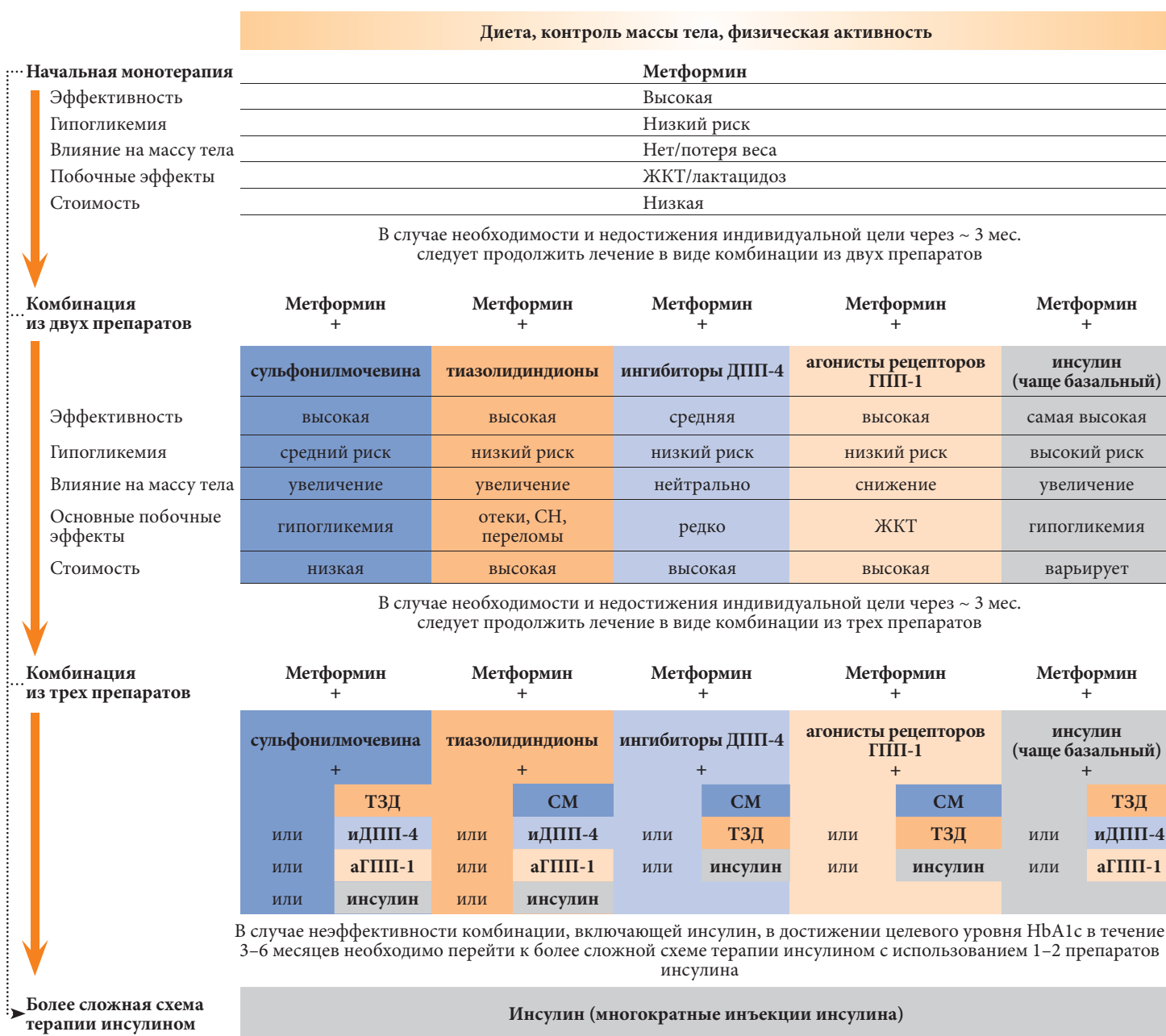
Комбинированная терапия в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа – общепризнанный факт мировой клинической практики. Последние годы были богаты на предложения различных алгоритмов подобного лечения. Один из последних, рекомендованный 19 апреля 2012 г. Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциацией по изучению диабета (European

Association for the Study of Diabetes, EASD), уже достаточно хорошо известен в нашей стране (рис. 1) [1]. Препараты сульфонилмочевины по-прежнему находятся в первых рядах в лечении СД 2 типа. По вполне понятным причинам их комбинация с метформином оказывается наиболее применяемым сочетанием сахароснижающих препаратов у пациентов с СД. После Флорентийского исследования, показавшего различия

в уровне сердечно-сосудистой безопасности комбинаций метформина с разными препаратами сульфонилмочевины и другими секретагогами инсулина (рис. 2) [2], вопрос о причинах этих различий приобрел особую клиническую актуальность.

При обсуждении сердечно-сосудистой безопасности комбинаций сахароснижающих средств, включающих в себя препараты сульфонилмочевины, в первую очередь традиционно анализируется влияние этих препаратов на естественные механизмы защиты миокарда от ишемии, на так называемые процессы прекондиционирования, или предишемической подготовки миокарда.

Как давно известно, препараты сульфонилмочевины способны изменять естественное течение этих защитных процессов, воздействуя на аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимые калиевые каналы миокардиальных клеток ($K_{\text{АТФ}}$ -каналы). $K_{\text{АТФ}}$ -каналы широко распространены во всех тканях высших организмов и играют важную роль в регуляции многих физиологических процессов. $K_{\text{АТФ}}$ -канал представляет собой гетерокта-



ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СН – сердечная недостаточность, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ТЗД – тиазолидиндионы, СМ – производные сульфонилмочевины.

Рис. 1. Алгоритм сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа (ADA/EASD, 2012)

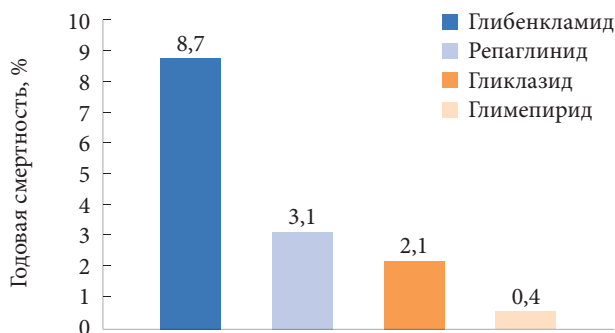
мер, состоящий из 4 Kir-субъединиц и 4 SUR-субъединиц. Четыре центрально расположенные Kir-субъединицы образуют пору, в то время как расположенные на периферии 4 SUR-субъединицы играют роль регуляторов состояния канала (рис. 3А) [3].

Препараты сульфонилмочевины обладают способностью свя-

заться с субъединицами SUR. Именно поэтому эти единицы и получили свое название SUR – sulphonyl urea receptor – рецептор сульфонилмочевины.

SUR является атипичным ABC-белком-транспортёр, который, воздействуя на субъединицу Kir, определяет функциональное состояние K_{ATP} -канала [4]. Инте-

ресно, что ABC-транспортёры локализованы как в плазмменных мембранах, так и в мембранах внутриклеточных органелл, таких как пероксисомы, лизосомы, вакуоли, эндосомы, в мембранах аппарата Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях [5]. Митохондриальные ABC-транспортёры, обладающие K_{ATP} -актив-



Различия между группами сравнения по показателю годовой смертности статистически значимы:

глибенкламид в сравнении с репаглинидом – $p = 0,002$,
глибенкламид в сравнении с гликлазидом – $p = 0,001$,
глибенкламид в сравнении с глимепиридом – $p = 0,0001$,
репаглинид в сравнении с глимепиридом – $p = 0,024$,
гликлазид в сравнении с глимепиридом – $p = 0,034$.

Рис. 2. Годовая смертность больных СД 2 типа при использовании различных комбинаций инсулиновых секретагогов с метформинном

ностью, являются компонентами структуры митохондрий и обеспечивают цитопротекторную защиту при окислительном стрессе в процессе развития кардиомиопатий [6, 7]. Обнаружено, что сердце содержит много ABC-транспортеров, играющих большую роль в физиологии и патологии сердечной деятельности.

Существуют две изоформы SUR: SUR1 и SUR2, последняя имеет 2 типа – SUR2A и SUR2B [3, 8]. Субъединица SUR2A наиболее распространена в кардиомиоцитах, в то время как SUR2B чаще всего обнаруживается в гладкомышечных клетках [9]. Субъединица SUR1 чаще всего встречается в поджелудочной железе и мозговой ткани [9].

Сложно устроенная субъединица SUR воздействует на состояние субъединицы Kir через трансмембранный домен (transmembrane domain, TMD) TMD0 и компоновочный участок L0, которые расположены на N-конце субъединицы SUR (рис. 3B).

Субъединица SUR содержит еще 2 трансмембранных домена – TMD1 и TMD2, а также 2 нуклеотидсвязывающих домена (nucleotide-binding domain, NBD). NBD1 расположен на цитоплазматической поверхности SUR между TMD1

и TMD2. NBD2 расположен в цитоплазме около C-конца SUR.

Клеточная аденозинтрифосфорная кислота может связываться с обоими нуклеотидсвязывающими доменами (как с NBD1, так и с NBD2), которые определяют активность ее гидролиза. Образование C42, расположенное на NBD2, является еще одним регулятором активности гидролиза АТФ. C42 одинаково у SUR1 и SUR2A, что обуславливает функциональное сходство этих каналов.

В результате гидролиза АТФ трансмембранный домен NBD2 приобретает способность связываться с комплексом Mg-аденозиндифосфат (Mg-АДФ). Это вызывает конформационные изменения TMD0/L0 области SUR, передающиеся на порообразующую субъединицу Kir и приводящие к открытию канала (рис. 3C). Таким образом, состояние сложно устроенной субъединицы SUR в значительной мере регулируется уровнем клеточной АТФ, что, в свою очередь, определяет состояние или заблокированное состояние канала для калия.

Субъединица Kir регулирует транспорт калия. Связывание АТФ непосредственно с Kir вызывает закрытие канала, а гидролиз АТФ после присоединения ее к субъединице SUR способствует его открытию [10]. Таким образом, субъединица SUR играет регуляторную роль, модулируя состояние канала в зависимости от клеточного уровня АТФ.

K_{ATP} -каналы играют важную физиологическую роль во многих метаболически активных тканях, включая поджелудочную железу, мозг и мышцы. Лучшее изучена их определяющая роль в секреции инсулина из бета-клеток поджелудочной железы [10, 11].

В панкреатической бета-клетке высокий уровень АТФ, связанный с увеличением глюкозы плазмы крови, приводит к закрытию K_{ATP} -каналов. В результате происходит деполяризация клеточной мембраны и поступление в клетку Ca^{2+} с последующей секрецией инсули-

на из бета-клетки поджелудочной железы.

Секретагоги инсулина, связывающиеся с SUR-субъединицами K_{ATP} -каналов в поджелудочной железе, вызывают закрытие этих каналов, вследствие чего выделение инсулина из поджелудочной железы усиливается [12].

В сердечной мышце K_{ATP} -каналы кардиомиоцитов играют важнейшую роль в активизации защитных антиишемических механизмов. Как уже отмечалось, в миокарде преимущественно экспрессируются K_{ATP} -каналы, содержащие SUR2A-субъединицы [13]. Их состояние, в первую очередь, регулируется сдвигами во внутриклеточной концентрации аденозинмонофосфата (АМФ)/АТФ. При снижении внутриклеточного уровня АТФ количество открытых миокардиальных K_{ATP} -каналов увеличивается.

Открытые K_{ATP} -каналы миокарда регулируют ответ сердечной мышцы на стресс и играют важную роль в развитии физиологической защиты миокарда от ишемии (ишемическое прекондиционирование). Ранее считалось, что сарколеммальные K_{ATP} -каналы являются единственными калиевыми каналами, влияющими на ишемическое прекондиционирование миокарда. В настоящее время взгляды изменились. Сейчас общепринятым считается, что не сарколеммальные, а митохондриальные K_{ATP} -каналы миокарда (мит K_{ATP} -каналы) играют ведущую роль в регуляции ишемического прекондиционирования. При этом их воздействие на ишемическое прекондиционирование не зависит от функционирования сарколеммальных K_{ATP} -каналов [14]. Недавно было показано, что SUR2A входит в состав как сарколеммальных, так и внутренней части митохондриальных мембран. Это еще раз подтвердило то, что K_{ATP} -каналы митохондрий миокарда являются АТФ-зависимыми элементами защитной системы ишемического прекондиционирования сердечной мышцы.

Секретагоги инсулина, которые блокируют как сарколеммальные,



так и митохондриальные K_{ATP} -каналы, оказывают негативное воздействие на процессы защиты от ишемии миокарда. Среди препаратов группы секретогогов, не относящихся к производным сульфонилмочевины, существуют препараты, связывающиеся только с SUR1-рецепторами бета-клеток поджелудочной железы: например, натеглинид и митиглинид (класс глинидов). Доказано, что высокоселективный в отношении SUR1-рецепторов бета-клеток поджелудочной железы митиглинид влияния на выраженность ишемического preconditionирования не оказывает [15]. Напротив, также относящийся к глинидам репаглинид в одинаковой мере связывается и с SUR1-рецепторами бета-клеток поджелудочной железы, и с SUR2A-рецепторами миокарда [16]. В результате препарат оказывает неблагоприятное влияние на preconditionирование миокарда, что и указывается в инструкции по медицинскому применению препарата.

Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины являются наиболее известными лекарственными веществами, влияющими на функциональное состояние K_{ATP} -каналов миокарда [12]. Такие препараты, как глибенкламид и глимепирид, преимущественно связываются с SUR1-рецепторами бета-клеток поджелудочной железы, но, кроме того, они обладают определенной способностью связываться и с SUR2A-рецепторами миокарда. Вызывая закрытие K_{ATP} -каналов миокарда, препараты сульфонилмочевины способны существенно снижать эффективность функциональной защиты миокарда от транзиторной ишемии, уменьшая активность процессов ишемического preconditionирования. Однако отдельные препараты этого класса лекарственных средств, обладая общей способностью связываться с SUR1-рецепторами поджелудочной железы, демонстрируют различную связывающую способность с SUR2A-рецепторами миокарда.

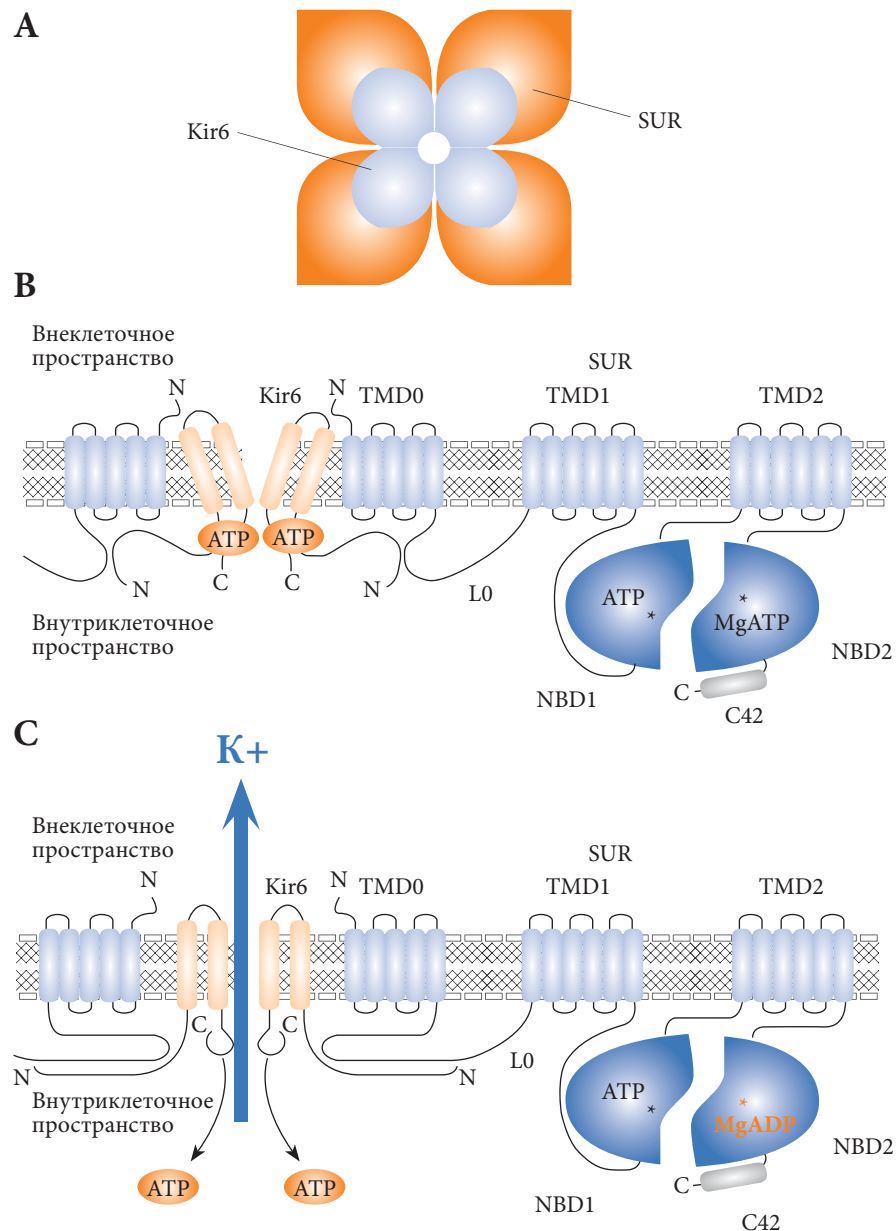


Рис. 3 (А, В, С). Структура и функция K_{ATP} -каналов

Именно на подобного типа различиях и базируются специфические кардиальные свойства препаратов сульфонилмочевины. Необходимо подчеркнуть, однако, что кардиальные свойства препаратов сульфонилмочевины определяются не только их степенью сродства к SUR2A-рецепторам миокарда, но и тем, в каких структурах миокарда расположены эти рецепторы. Оказалось, что по данному признаку препараты сульфонилмочевины также различаются между собой.

К настоящему времени известно, что глибенкламид взаимодействует как с сарколеммальными, так и с митохондриальными SUR2A-рецепторами миокарда, блокируя K_{ATP} -каналы этих структур. В отличие от него глимепирид, блокируя сарколеммальные K_{ATP} -каналы, оставляет открытыми их митохондриальные аналоги. Существуют и препараты (например, производное сульфонилмочевины 1-го поколения толбутамид), которые, наоборот, оставляют откры-



Результаты Флорентийского регистра указывают на то, что, когда метформин применяется одновременно с глимепиридом, оставляющим открытыми митК_{АТФ}-каналы, отмечается наиболее безопасный сердечно-сосудистый эффект подобной комбинации в отношении смертности пациентов.

тыми сарколеммальные К_{АТФ}-каналы миокарда, блокируя каналы в митохондриях.

Учитывая различный спектр действия препаратов сульфонилмочевины в отношении SUR2A-субъединиц, вполне естественно ожидать, что они по-разному воздействуют на процессы защиты миокарда от ишемии. В отношении глибенкламида, который блокирует и сарколеммальные, и митохондриальные каналы миокарда, существуют данные о подавлении им процессов ишемического preconditionирования миокарда. О некоторых препаратах известно, что отрицательный эффект в отношении ишемического preconditionирования у них выявляется только при нарастании используемой дозы. К таким препаратам можно отнести гликлазид.

Говоря о глимепириде, необходимо подчеркнуть, что этот препарат, взаимодействуя с SUR2A-рецепторами, блокирует сарколеммальные К_{АТФ}-каналы миокарда, но оставляет открытыми аналогичные митК_{АТФ}-каналы. В результате ишемическое preconditionирование не нарушается [17, 18]. Именно поэтому глимепирид можно рассматривать как наиболее безопасный вариант препарата сульфонилмочевины, который может использоваться в качестве сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, страдающих ишемической болезнью сердца.

Как оказалось, схожий спектр сердечно-сосудистой безопасности сохраняется и при использовании

комбинации препаратов сульфонилмочевины с метформином (рис. 2) [2]. Более того, присоединение к терапии метформином препаратов сульфонилмочевины делает эти различия в показателях сердечно-сосудистой безопасности еще более контрастными.

Развитие подобного феномена можно объяснить следующим образом. В 2001 г. группа исследователей G. Zhou и соавт. [19] обнаружили, что метформин способен активизировать миокардиальный внутриклеточный фермент, носящий название АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК), который сам по себе является ключевым элементом клеточного метаболического статуса [20].

АМПК представляет собой гетеротримерный фермент, состоящий из каталитической альфа-субъединицы и регуляторных бета- и гамма-субъединиц. АМПК находится во всех тканях млекопитающих, в различных тканях он представляет собой различную смесь изоформ и обладает специфическими функциями. Убедительно доказана центральная роль АМПК в регуляции углеводного и липидного обменов. Активация или угнетение активности АМПК сопровождается изменением внутриклеточной концентрации АМФ/АТФ.

Недавние исследования показали, что задействованность и активность миокардиальных К_{АТФ}-каналов находятся под воздействием АМПК [20]. При активации АМПК увеличивается внутриклеточное соотношение АМФ/АТФ и, как показывают исследования, увеличивается количество и активность открытых миокардиальных К_{АТФ}-каналов, что ведет к усилению процесса ишемической преадаптации миокарда [20, 21].

Метформин, активизируя АМПК, приводит к изменению внутриклеточного соотношения АМФ/АТФ и таким образом увеличивает количество и активность открытых миокардиальных К_{АТФ}-каналов, что, в свою очередь, усиливает процессы, ведущие к ишемической защите миокарда [22]. По-видимому, это усиление ише-

мического preconditionирования с помощью метформина возможно только тогда, когда миокардиальные К_{АТФ}-каналы не блокированы препаратами сульфонилмочевины. Действительно, результаты Флорентийского регистра указывают на то, что, когда метформин применяется одновременно с глимепиридом, оставляющим открытыми митК_{АТФ}-каналы, отмечается наиболее безопасный сердечно-сосудистый эффект подобной комбинации в отношении смертности пациентов. Несколько хуже результаты были получены при сочетании метформина с препаратом, оставляющим открытыми сарколеммальные К_{АТФ}-каналы (гликлазид). В то же время при сочетании метформина с препаратами, блокирующими как сарколеммальные, так и митохондриальные К_{АТФ}-каналы миокарда (в первую очередь, глибенкламидом), отмечается существенное увеличение риска смерти.

Таким образом, двойное положительно направленное воздействие на ишемическое preconditionирование, в максимальной степени свойственное комбинации глимепириды и метформина, приносит свои удивительные клинические плоды. Используя подобную комбинацию у больных СД 2 типа, можно не только эффективно достигнуть целевых показателей углеводного обмена, но и сделать это максимально безопасно с точки зрения развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. В свое время осознание закономерностей построения перспективных изображений на картинной плоскости, совершенное во Флоренции XV века, революционизировало развитие мировой живописи и позволило человечеству сделать еще один шаг вперед в освоении реальности окружающего мира. Прогресс научных представлений о взаимодействии наиболее популярных лекарственных средств, направленных на контроль течения СД и его осложнений, расширяет клинические возможности врачей в использовании этих препаратов и указывает новые перспективы в терапии СД 2 типа. ☺

Контроль над диабетом в Ваших руках

Достижение
цели лечения СД
при защите бета-клеток
от преждевременного
истощения^{1, 2}



Единственный
оригинальный препарат
сульфанилмочевины 3-го поколения³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ®

Регистрационный номер: П N015530/01- 070410. Торговое название препарата: Амарил®. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил® 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфанилмочевины III поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). Способ применения и дозы: таблетки Амарил® принимают целиком, не разжевывая, заливая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Рекомендуется увеличение дозы проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1мг-2 мг-3 мг-4 мг-6 мг (8 мг) с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. Противопоказания: сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфанилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). С осторожностью: в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. В особых клинических ситуациях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P450C29 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицином) или ингибиторами (например, флуконазолом) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Побочное действие: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности «печеночных ферментов» и/или холестаза, гепатит, транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. Передозировка: острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. Код АТХ: A10BB1. Срок годности: 3 года. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Реклама

1. Schade DS, Jovanović J, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. J Clin Pharmacol. 1998; 36:636-641. 2. В.И. Новиков, М.В. Пчелинцева. Фармакологические различия препаратов сульфанилмочевины различных поколений. Клиническая фармакология и терапия, 2009, 18 (2), 2009, 18 (2): 70-74. 3. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств, 18-ый вып./Гл. ред. Г.Л.Вышковский. – М.: РЛС-МЕДИА, 2009. – стр. 1035.

SANOFI DIABETES



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

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



Положительные эффекты гликлазида МВ в терапии сахарного диабета 2 типа

К. м. н. Е.В. ПЕКАРЕВА

Целью сахароснижающей терапии является достижение и поддержание нормогликемии, что снижает риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений, а также улучшает качество жизни пациентов.

В настоящее время производные сульфонилмочевины наиболее широко применяются в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Данные экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что применение препарата Диабетон МВ (гликлазид МВ) защищает бета-клетки от апоптоза и ассоциируется с очень низкой частотой развития гипогликемических состояний.

Результаты проспективных клинических исследований, а также исследований по данным аутопсий показывают значительное снижение не только массы, но и функции бета-клеток в первые годы заболевания у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Основными патогенетическими звеньями СД 2 типа, как известно, являются наличие инсулинорезистентности (ИР) и развитие дисфункции бета-клеток поджелудочной железы [1–4]. Такие факторы, как гипергликемия, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, наличие амилоида в островках поджелудочной железы, являются причиной развития дисфункции бета-клеток при СД 2 типа и способствуют ее дальнейшему прогрессированию [4–7]. Генетическая предрасположенность и факторы внешней среды (гипер-

калорийная диета, сидячий образ жизни) оказывают влияние на степень развития и длительность поддержания этих патогенетических составляющих.

В развитии периферической ИР большое значение имеют дефекты инсулиновых рецепторов и патология транспортеров глюкозы. Нарушение синтеза инсулина может проявляться изменением последовательности аминокислот в молекуле инсулина и превращения проинсулина в инсулин. В обоих случаях инкретируемый инсулин будет иметь низкую аффинность к рецептору инсулина, что приведет к развитию гипергликемии. Нарушение инкреции инсулина может также являться следствием дефекта развития бета-клеток при неадекватном внутриутробном и постнатальном питании, при длительно существующей глюко-

зотоксичности. Возможны и генетические дефекты в механизме инкреции инсулина [8, 9]. На ранних стадиях заболевания ИР не сопровождается выраженной гипергликемией, поскольку бета-клетки инкретируют достаточное количество инсулина, что приводит к развитию гиперинсулинемии. Хроническая гиперинсулинемия, в свою очередь, уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях, и бета-клетки постепенно теряют способность реагировать на повышение концентрации глюкозы. Таким образом, гипергликемия развивается вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину, нарушения глюкозоиндуцированной секреции инсулина и истощения «немедленного» запаса инсулина [10, 11]. Поддержание гипергликемии уменьшает чувствительность клеток к инсулину, что усугубляет уже имеющиеся нарушения [12, 13].

В настоящее время в арсенале эндокринолога есть несколько классов сахароснижающих препаратов, а именно: бигуаниды, производные сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и инсулин. В клинической практике для лечения пациентов с СД 2 типа ши-



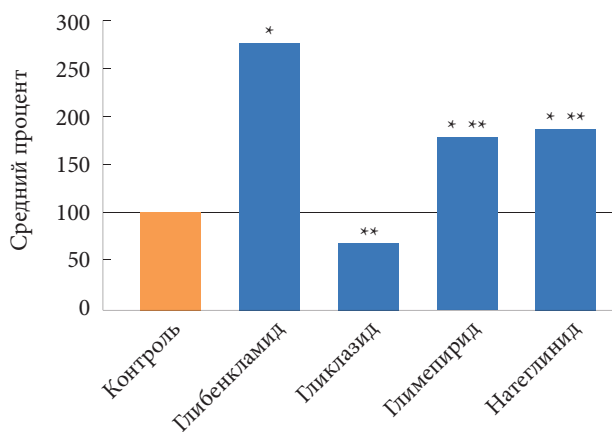
роко применяются производные сульфонилмочевины, как в монотерапии, так и в различных комбинациях, поскольку они эффективно снижают уровень глюкозы плазмы крови. Гликлазид – препарат второго поколения производных сульфонилмочевины – помимо гипогликемизирующего действия положительно влияет на микроциркуляцию, реологические свойства крови и показатели оксидативного стресса. На сегодняшний день в клинической практике в основном используется форма препарата с модифицированным высвобождением – Диабетон МВ (компания «Сервье»), – что позволяет принимать его однократно в сутки. Связывание гликлазида с рецептором сульфонилмочевины SUR1 происходит быстро и обратимо, в отличие от других производных сульфонилмочевины (например, глибенкламида), которые обладают замедленным и стойким эффектом [14–17]. В частности, степень стимуляции инкреции инсулина Диабетон МВ зависит от уровня глюкозы плазмы крови: препарат связывается с рецептором SUR1 и отделяется от него после достижения нормогликемии. Длительная стимуляция инкреции инсулина приводит к повышению риска развития гипогликемии и может способствовать прибавке массы тела, а также прогрессированию недостаточности функции бета-клеток.

У пациентов с СД 2 типа в дебюте заболевания нарушается первая фаза секреции инсулина, что проявляется в снижении пика выброса последнего. Важным следствием этого расстройства является то, что производство глюкозы в печени больше не подавляется во время приема пищи, а также отсутствует подавление секреции глюкагона. Постпрандиальная гипергликемия не успевает возвратиться к нормальному уровню до следующего приема пищи, что вызывает хроническую гипергликемию в течение дня [18]. Несмотря на сохранную вторую фазу секреции инсулина, скорректировать

гипергликемию не удается. Учитывая эти патогенетические особенности, очевидным подходом является восстановление ранней фазы секреции инсулина путем фармакологических вмешательств. К препаратам, стимулирующим раннюю фазу секреции инсулина, относятся глиниды и гликлазид. Первые оказывают наибольшее влияние на скорость секреции инсулина в течение первых 30 минут после приема пищи [19]. C-Z. Wu и соавт. провели сравнительную оценку эффективности гликлазида и репаглинида у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа [20]. Они обследовали 20 пациентов, которым провели оценку чувствительности к инсулину, глюкозе, изучили раннюю фазу секреции инсулина после 4 месяцев лечения указанными препаратами. В данном исследовании авторы не получили значимых различий в концентрации глюкозы плазмы натощак, инсулина, гликированного гемоглобина, показателей артериального давления, индекса массы тела, липидного спектра крови между двумя препаратами (гликлазид, репаглинид). В другом исследовании также не было отмечено значимых различий между гликлазидом и репаглинидом в действии данных препаратов на гликемический контроль [21]. После 4-недельного лечения у пациентов обеих групп значительно улучшились показатели глюкозы плазмы натощак и после еды, увеличилась постпрандиальная концентрация инсулина ($p < 0,05$). Площадь под кривой (инсулин) увеличилась в обеих группах ($p < 0,05$), достоверных различий между группами выявлено не было. Индекс ранней фазы секреции инсулина ($\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$) также увеличился в обеих группах ($p < 0,05$), особенно в группе лечения репаглинидом ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что репаглинид и гликлазид оказывают сходное влияние на гликемический контроль и общую секрецию инсулина. Хроническая гипергликемия приводит к избыточному образованию реактивных форм кислорода

Гликлазид МВ (Диабетон МВ) – препарат второго поколения производных сульфонилмочевины с модифицированным высвобождением – помимо гипогликемизирующего эффекта оказывает щадящее действие на бета-клетки, способствуя сохранению их массы и функции. Препарат положительно влияет на микроциркуляцию, реологические свойства крови и показатели оксидативного стресса.

(РФК), оксидативному стрессу и стрессу эндоплазматического ретикулума в различных клетках. По сравнению с другими типами клеток, бета-клетки особенно чувствительны к такому повреждению, что повышает их чувствительность к апоптозу [22, 23]. Показано, что стойкое избыточное образование РФК приводит к подавлению экспрессии гена инсулина в результате дефицита факторов транскрипции [24], а также активации апоптоза бета-клеток [25]. Не следует забывать, что постоянное применение производных сульфонилмочевины у пациентов с СД 2 типа может также приводить к дисфункции и апоптозу бета-клеток. В нескольких исследованиях отмечено, что причиной апоптоза бета-клеток может явиться стойкое увеличение поступления ионов Ca^{2+} в клетку, вызванное применением производных сульфонилмочевины [26, 27]. Данные экспериментальных исследований показали: инкубация островковых клеток человека с глибенкламидом значительно снижает содержание инсулина в бета-клетках, а также приблизительно в 2 раза увеличивает их чувствительность к апоптозу, преимущественно за счет повышения концентрации РФК [28, 29]. Однако длительное использование гликлазида МВ (Диабетона МВ)



Данные представлены в виде среднего процента от контрольного значения.

* $p < 0,01$ при сравнении с контролем.

** $p < 0,01$ при сравнении с клетками MIN6, обработанными глибенкламидом.

Рис. Количественный анализ уровня апоптоза клеток, индуцированного производными сульфонилмочевины и натеглинидом

защищает панкреатические бета-клетки от апоптоза [30–32].

F. Sawada и соавт. оценили влияние различных секретогенов на апоптоз бета-клеток [32]. Авторы изучили дозозависимые эффекты глибенкламида, глимепирида, гликлазида, а также натеглинида на образование РФК и апоптоз в культуре панкреатических бета-клеток линии MIN6 и мышинных островках. В результате воздействия на бета-клетки глибенкламида, глимепирида и натеглинида отмечалось достоверное увеличение внутриклеточного синтеза РФК, которое зависело от концентрации препарата (0,1–10 мкмоль/л). Эти эффекты полностью блокировались ингибиторами никотинамидаденин-динуклеотидфосфат-[НАД(Ф)Н]-оксидазы (апоцинин) или ингибитором протеинкиназы С (кальфостин С). Воздействие этих сахароснижающих препаратов в течение 48 часов также привело к достоверному увеличению числа апоптозных клеток (рис.) [32]. Данные эффекты значительно снижались под действием апоцинина и антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина. Применение гликлазида в любых концентрациях не влияло на уровень внутриклеточного

образования РФК и число апоптозных клеток. Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид или глимепирид, но не гликлазид), а также натеглинид стимулировали образование РФК посредством зависимой от протеинкиназы С активации НАД(Ф)Н-оксидазы и, как следствие, вызывали апоптоз бета-клеток *in vitro*. Поскольку при использовании гликлазида подобных нежелательных эффектов не наблюдалось, данный препарат имеет преимущество в терапии пациентов с СД 2 типа в отношении сохранения массы функционирующих бета-клеток.

Аминоазабициклооктиловое кольцо, входящее в состав химической структуры гликлазида, обладает антиоксидантными свойствами [33, 34], что может обуславливать защитное действие Диабетона МВ в отношении бета-клеток поджелудочной железы [30, 31]. Кроме того, этот препарат защищает бета-клетки от окислительного стресса через увеличение активности супероксиддисмутазы и каталазы [15]. L. Chen и соавт. оценили влияние гликлазида на функцию эндотелия у больных с впервые выявленным СД 2 типа [16]. Пациенты получали гликлазид МВ в течение 12 недель. После лечения отмечено значительное улучшение функции эндотелия, увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и активности супероксиддисмутазы ($p < 0,05$). Уровень малонового диальдегида и уровень окиси азота в сыворотке крови снизились после терапии гликлазидом. Эти результаты показывают, что гликлазид МВ (Диабетон МВ) улучшает функцию эндотелия у больных СД за счет своих антиоксидантных свойств. Похожие результаты получены в ходе исследования, проведенного J. Drzewoski и соавт. [17]. Ученые обследовали 24 пациента в возрасте $61,2 \pm 15,4$ года с плохо контролируемым СД 2 типа (уровень HbA1c $7,6 \pm 1,1\%$). Все пациенты в течение 12 недель получали гликлазид МВ. На фоне лечения значительно улучшились показа-

тели углеводного обмена: снизилась концентрация глюкозы плазмы натощак ($с 7,6 \pm 1,4$ до $6,6 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,01$), уровень HbA1c ($с 7,6 \pm 1,1$ до $6,9 \pm 0,8\%$, $p < 0,01$), а также отмечено снижение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме ($с 2,5 \pm 1,8$ до $1,8 \pm 1,2$ пг/мл, $p < 0,05$). По завершении периода наблюдения было выявлено повышение концентрации адипонектина в плазме $с 6,4 \pm 3,3$ до $7,6 \pm 4,4$ мкг/мл ($p < 0,05$). Снижение концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в плазме и показателя ИР (НОМА-IR) оказалось незначительным.

Таким образом, результаты исследований последних десятилетий (как экспериментальных, так и клинических) показали, что гликлазид МВ (Диабетон МВ) оказывает щадящее действие на бета-клетки, способствуя сохранению их массы и функции, а также обладает рядом полезных экстрапанкреатических свойств. Положительное влияние гликлазида на концентрацию в крови некоторых маркеров воспаления и адипонектина может частично объяснять антиатерогенное действие Диабетона МВ. Улучшение реологических свойств крови у пациентов с СД 2 типа, наблюдаемое и у больных с уже имеющимися осложнениями, обусловлено уменьшением реактивности тромбоцитов и стимуляцией синтеза простаглицина клетками эндотелия, а также увеличением фибринолиза через тканевой активатор плазминогена. Указанные эффекты обусловлены снижением проявлений окислительного стресса [35, 36], не зависят от показателей гликемического контроля и не отмечены в отношении других производных сульфонилмочевины. Эти преимущества позволяют заключить, что на сегодняшний день Диабетон МВ является единственным представителем производных сульфонилмочевины, обладающим рядом положительных уникальных свойств, что позволяет применять его у широкого круга пациентов. 🌐

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии



ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PHENAZOL AND DIAMONIUM IRI CONTROLLED BY VALIATION



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



на правах рекламы



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



ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия», г. Санкт-Петербург

Фармакоэкономические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа ингибитором дипептидилпептидазы-4 линаглиптином

Д. фарм. н., проф. А.В. РУДАКОВА

Рациональный выбор сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа представляет собой достаточно сложную проблему, решение которой требует не только оценки эффективности и безопасности терапии, но и анализа фармакоэкономических аспектов ее применения.

Цель исследования: оценка эффективности дополнительных затрат на ингибитор дипептидилпептидазы-4 линаглиптин (Тражента) по сравнению с другими вариантами гипогликемической терапии.

Методы. Разработана марковская модель на основе результатов соответствующих сравнительных клинических испытаний. Учитывалось влияние сахароснижающих препаратов на вероятность развития наиболее значимых макрососудистых осложнений – инфаркта миокарда и мозгового инсульта – на основе изменений уровня гликированного гемоглобина. Предполагаемая продолжительность терапии линаглиптином – 5 лет. Анализ проводился на период дожития 55-летних пациентов. При анализе учитывались только прямые медицинские расходы (затраты на лекарственные препараты, а также на терапию осложнений СД 2 типа – инфаркт миокарда и инсульт). Затраты на терапию осложнений рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2012 г.

Результаты. В соответствии с результатами моделирования монотерапия СД 2 типа линаглиптином характеризуется коэффициентом «затраты/эффективность» в размере 313,5–423,2 тыс. руб. / дополнительный год жизни. Назначение линаглиптина в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины, метформином + препараты сульфонилмочевины и пиоглитазоном характеризуется коэффициентом «затраты/эффективность», равным 378,6–463,2 тыс. руб. / дополнительный год жизни, 555,6 тыс. руб. / дополнительный год жизни, 393,2 тыс. руб. / дополнительный год жизни и 495,3 тыс. руб. / дополнительный год жизни соответственно. Согласно рекомендациям ВОЗ, приемлемый уровень эффективности затрат не превышает утроенную величину валового внутреннего продукта на душу населения (в РФ, по итогам 2011 г., ВВП равен 380 тыс. руб. на душу населения). Таким образом, линаглиптин характеризуется приемлемой эффективностью затрат при СД 2 типа как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами.

Выводы. Линаглиптин существенно улучшает прогноз пациентов с СД 2 типа при назначении как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Назначение линаглиптина при СД 2 типа пациентам (в том числе пожилым) с нарушением функции почек и/или высоким риском гипогликемии является рациональным выбором, приемлемым в рамках бюджетного здравоохранения и с клинической, и с экономической точки зрения.



Заболелаемость СД 2 типа неуклонно возрастает. Помимо широко назначаемых лекарственных средств (метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды) в терапии СД 2 типа в настоящее время используются препараты, обладающие инкретиновой активностью, в том числе ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Безусловно, основная цель применения сахароснижающих препаратов – обеспечение контроля гликемии. Снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% статистически достоверно уменьшает вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркта миокарда (ИМ) – на 14%, инсульта – на 12% [1]. Кроме того, изменяется и вероятность летального исхода при развитии осложнений. Так, по результатам исследования UKPDS 66, увеличение уровня HbA1c на 1% приводит к достоверному росту вероятности летального исхода при ИМ на 17%, а при мозговом инсульте – на 37% [2].

Ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин) характеризуются низким риском гипогликемии, не влияют на массу тела и имеют потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток поджелудочной железы.

Как показал метаанализ клинических испытаний, на сегодняшний день невозможно выявить различия в гипогликемической активности препаратов, относящихся к данному классу [3], в связи с чем выбор может быть обусловлен минимальной стоимостью препарата. При этом стоимость вилдаглиптина, саксаглиптина и линаглиптина практически одинакова (табл. 1). Впрочем, существуют значительные различия в фармакокинетике ингибиторов ДПП-4: при терапии ситаглиптином, саксаглиптином и вилдаглиптином необходима коррекция дозы препарата у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, тогда как при

Таблица 1. Стоимость месячного курса терапии ингибиторами ДПП-4

Препарат	Средняя суточная доза (DDD), мг	Средневзвешенная стоимость терапии в течение месяца на 10.07.2012, тыс. руб.
Ситаглиптин (Янувия)	100	2,26
Вилдаглиптин (Галвус)	100	1,58*
Саксаглиптин (Онглиза)	5	1,76
Линаглиптин (Тражента)	5	1,74**

* Зарегистрированная цена с учетом НДС и 10%-ной торговой надбавки.

** Предполагаемая цена препарата в случае его включения в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с учетом НДС и 10%-ной торговой надбавки.

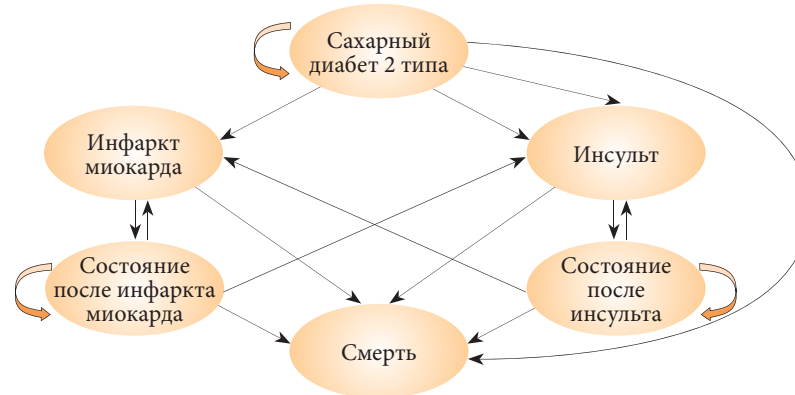


Рис. Модель возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа

терапии линаглиптином коррекции дозы не требуется [4]. Это преимущество может иметь существенное значение в реальной клинической практике, в связи с чем ряд экспертов считают, что линаглиптин характеризуется оптимальным соотношением гипогликемической активности и фармакокинетических характеристик среди ингибиторов ДПП-4 [4].

Помимо клинической эффективности, переносимости и безопасности важнейшая характеристика любой стратегии лечения – ее экономическая приемлемость.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности затрат на ингибитор ДПП-4 линаглиптин (Тражента).

Клинико-экономический анализ был проведен с использованием марковской модели, построенной

с помощью программы TreeAge Pro (рис.). При построении модели учитывали, что у мужчин с диабетом вероятность ИМ и инсульта выше по сравнению с общей популяцией в 3,7 и 4,4 раза соответственно. У женщин с диабетом вероятность ИМ в среднем в 6,1 раз, а инсульта – в 5,8 раз выше по сравнению с общей популяцией [5]. Анализ проведен на период дожития 55-летних пациентов.

Схемы лечения СД 2 типа претерпевают достаточно быстрые изменения по причине активной разработки и внедрения на рынок новых лекарственных средств. В связи с этим при моделировании предполагалось, что терапия линаглиптином осуществляется в течение 5 лет, после чего терапия и прогноз пациентов в группах сравнения одинаковы.

эндокринология

При анализе учитывали только влияние терапии на вероятность развития ИМ и инсульта.

Поскольку стоимость средств контроля гликемии не различалась в группах сравнения, на амбулаторном этапе учитывались только затраты на лекарственные средства. Стоимость препаратов соответствовала средневзвешенной оптовой стоимости упаковки по Санкт-Петербургу на 10.07.2012 (www.pharmindex.ru), стоимость линаглиптина в базовом варианте анализа составляла 1742 руб. за упаковку таблеток 5 мг № 30, что соответствует предполагаемой зарегистрированной цене препарата в случае его включения в Перечень ЖНВЛП (1439,46 руб.) с учетом НДС и 10%-ной торговой надбавки. При проведении анализа чувствительности оценивали также эффективность затрат на линаглиптин при торговой надбавке, равной 25%.

Стоимость терапии острого ИМ и инсульта соответствовала единому тарифу на медицинскую помощь, оказываемую в медицинских учреждениях стационарного типа для взрослого населения, в объеме Территориальной программы обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2012 г. [6].

Величина затрат и продолжительность жизни дисконтировались на 3,5% в год. Изменение смертности пациентов в общей популяции в зависимости от возраста соответствовало таблицам продолжительности жизни по России [7].

Оценка эффективности затрат на линаглиптин в монотерапии

Результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования показали, что у пациентов с исходным уровнем HbA1c < 7,5–8% линаглиптин в дозе 5 мг/сут обеспечивает через 24 недели терапии снижение HbA1c на 0,55–0,57%, у пациентов с исходным уровнем HbA1c 8–9% – на 0,71%, при исходном уровне HbA1c > 9% – на 1,01%. Вероятность снижения HbA1c на ≥ 0,5% через 24 недели была достоверно выше в группе линаглиптина по сравнению с плацебо (47,1 и 19,0% соответственно, отношение шансов (ОШ) – 4,2; $p < 0,0001$). Частота гипогликемии в группах линаглиптина и плацебо не различалась [8].

Анализ, проведенный с учетом результатов UKPDS 35 и 66 [1, 2], показал, что у пациентов с исходным уровнем HbA1c < 7,5–8% терапия линаглиптином в течение 5 лет обеспечит предотвращение 8 нефатальных ИМ, 10 нефатальных инсультов и 29 летальных исходов на 1000 пациентов. У пациентов с исходным уровнем HbA1c 8–9% терапия линаглиптином обеспечит за 5 лет лечения предотвращение 12 нефатальных ИМ, 11 нефатальных инсультов и 37 летальных исходов на 1000 пациентов. У пациентов с исходным уровнем HbA1c > 9% терапия линаглиптином за 5 лет позволит предотвратить 15 нефатальных ИМ, 18 нефатальных инсультов и 50 летальных исходов на 1000 пациентов.

Результаты оценки эффективности затрат на линаглиптин в монотерапии представлены в таблице 2 [8].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), если коэффициент «затраты/эффективность» не превышает величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, медицинское вмешательство может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного и должно широко применяться в реальной клинической практике. Кроме того, с экономической точки зрения приемлемы вмешательства, для которых коэффициент «затраты/эффективность» не превышает утроенной величины ВВП на душу населения [9]. В России ВВП на душу населения, по данным за 2011 г., составляет 380 тыс. руб. (www.gks.ru). Таким образом, назначение пациентам с СД 2 типа линаглиптина является не только клинически, но и экономически оправданным, причем у пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 8% терапия линаглиптином является экономически высокоэффективным вмешательством, по критериям ВОЗ.

Достаточно близкие результаты по гипогликемической эффективности линаглиптина в монотерапии у пациентов с непереносимостью метформина из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (93% включенных в исследование пациентов) или при наличии противопоказаний к терапии метформином из-за нарушения функции почек (7% пациентов) были получены в рандомизированном двойном слепом 18-недельном исследовании [10]. Значение показателя исходного уровня HbA1c было равно 8,09%, через 18 недель различие в уровне HbA1c в группах сравнения составило 0,57% ($p < 0,0001$) [10]. Гипогликемия выявлялась у 2 пациентов (1,3%) в группе линаглиптина, в группе плацебо эпизоды гипогликемии отсутствовали. Эпизодов тяжелой гипогликемии не отмечалось,

Таблица 2. Эффективность затрат на линаглиптин в монотерапии*

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
Исходный уровень HbA1c < 7,5–8%		
93,1	0,220	423,2
Исходный уровень HbA1c 8–9%		
93,1	0,271	343,7
Исходный уровень HbA1c > 9%		
93,1	0,297	313,5

* Анализ произведен на основе результатов [8].



влияния на массу тела терапия не оказывала.

Результаты оценки эффективности затрат на линаглиптин, проведенной на основе данного исследования, оказались близки к результатам, полученным на основе данных исследования [8] (табл. 3). При этом прогнозируемый эффект терапии 1000 пациентов в течение 5 лет предполагает предотвращение 8 нефатальных ИМ, 10 нефатальных инсультов и 29 летальных исходов.

Оценка эффективности затрат на линаглиптин в комбинации с метформином

В 24-недельном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании, включившем пациентов с HbA1c 7,0–10,0% из 82 центров в 10 странах, при добавлении линаглиптина в дозе 5 мг/сут к текущей терапии метформином в дозе ≥ 1500 мг/сут отмечено снижение HbA1c на 0,64% через 24 недели. Исходный уровень HbA1c составил в среднем 8,1%. В ходе исследования отмечена частота гипогликемии, равная 0,6% в группе линаглиптина и 2,8% в группе плацебо. Масса тела снизилась на 0,5 кг в группе плацебо и на 0,4 кг в группе линаглиптина.

Анализ показал, что терапия линаглиптином в течение 5 лет обеспечит предотвращение 10 нефатальных ИМ, 11 нефатальных инсультов и 32 летальных исходов на 1000 пациентов.

Результаты оценки эффективности затрат на линаглиптин в комбинации с метформином представлены в таблице 4 [11].

Близкие результаты были получены при проведении анализа на основе другого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором было показано, что добавление линаглиптина к метформину как в низких (500 мг 2 раза в сутки), так и в высоких (1000 мг 2 раза в сутки) дозах обеспечивает дополнительное снижение HbA1c на 0,5–0,6% [12]. Частота гипогликемии в группах комбинированной терапии «метформин + линаглиптин» и моноте-

Таблица 3. Эффективность затрат на линаглиптин в монотерапии у пациентов с непереносимостью метформина*

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
93,1	0,220	423,2

* Анализ произведен на основе результатов [10].

Таблица 4. Эффективность затрат на линаглиптин в комбинации с метформином*

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
93,1	0,246	378,6

* Анализ произведен на основе результатов [11].

Таблица 5. Эффективность затрат на линаглиптин в комбинации с метформином*

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
93,1	0,201	463,2

* Анализ произведен на основе результатов [12].

рапии метформином не различалась (1,7% и 2,4% соответственно). Статистически достоверное изменение массы тела отсутствовало при моно- и комбинированной терапии метформином.

В соответствии с результатами проведенного анализа терапия линаглиптином в течение 5 лет обеспечит предотвращение 7 нефатальных ИМ, 9 нефатальных инсультов и 25 летальных исходов на 1000 пациентов.

Эффективность затрат на линаглиптин находится в пределах, приемлемых для бюджетного здравоохранения (табл. 5) [12].

Чаще всего при неэффективности монотерапии метформином к нему добавляются препараты сульфонилмочевины. Предпочтительнее отдается производным сульфонилмочевины 2-го поколения, которые могут назначаться один раз в день и в меньшей степени способны вызывать гипогликемию по сравнению с глибенкламидом [13].

Обсервационное исследование, осуществленное в Италии, показало, что после корректировки по возрасту, полу и факторам риска трехлетняя смертность при терапии глибенкламидом оказалась в 2,09 раза выше, чем при терапии гликлазидом или глимепиридом [14].

При этом терапия глибенкламидом или глипизидом увеличивает риск развития ишемической болезни сердца у пациентов с СД 2 типа по сравнению с терапией гликлазидом или глимепиридом [15].

Таким образом, глимепирид и гликлазид могут рассматриваться в качестве наиболее эффективных препаратов класса производных сульфонилмочевины, существенно снижающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД 2 типа.

Метаанализ клинических испытаний показал, что ингибиторы ДПП-4 при назначении в комбинации с метформином несколько

Эндокринология



Таблица 6. Эффективность дополнительных затрат на линаглиптин при назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
93,0	0,184	555,6

уступают комбинации препаратов сульфонилмочевины с метформином по гипогликемической активности (снижение HbA1c в последнем случае на 0,07% (0,03–0,11%) выше) [3]. Тем не менее существуют клинические данные, демонстрирующие, что не всегда препараты, существенно снижающие уровень HbA1c, оказывают позитивное влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений [16, 17]. Таким образом, несмотря на то что снижение HbA1c является одной из важнейших суррогатных точек при оценке эффективности гипогликемических препаратов, лишь исследования с использованием жестких конечных точек могут позволить однозначно говорить о преимуществах того или иного препарата.

В связи с этим крайне важны результаты двухлетнего сравнительного двойного слепого исследования, показавшего, что линаглиптин в дозе 5 мг/сут обеспечивает сопоставимое с глимепиридом в дозе 1–4 мг/сут снижение уровня HbA1c (0,16% и 0,36% соответственно; различие 0,20%; 0,09–0,30%) (оба препарата назначались в комбинации с метформином), но при этом частота сердечно-сосудистых осложнений статистически достоверно снижается в группе линаглиптина по сравнению с глимепиридом (относительный риск – 0,46; $p = 0,0213$) [18].

Гипогликемия отмечалась при терапии линаглиптином реже, чем при терапии глимепиридом (7,5% и 36,1% соответственно). Тяжелая гипогликемия отмечалась при терапии линаглиптином менее чем у 1% пациентов, при терапии глимепиридом – у 2% [18].

Масса тела при терапии глимепиридом увеличилась за 2 года терапии в среднем на 1,3 кг, тогда как

при терапии линаглиптином масса тела за этот же период снизилась в среднем на 1,4 кг [18].

При терапии линаглиптином в течение 2 лет достоверно различалась частота нефатальных инсультов (относительный риск при терапии линаглиптином – 0,27; $p = 0,03$) и была выявлена тенденция к снижению частоты нефатальных ИМ (относительный риск при терапии линаглиптином – 0,60; $p = 0,31$).

Возможно, отчасти выявленные различия были обусловлены отсутствием влияния линаглиптина на массу тела, поскольку увеличение индекса массы тела на 1 приводит к увеличению риска инсульта на 6% [19].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало дополнительные преимущества комбинации «линаглиптин + метформин» в терапии СД 2 типа по сравнению с комбинацией препаратов сульфонилмочевины и метформина, не зависящие от гипогликемической активности линаглиптина.

Оценка эффективности затрат на линаглиптин в комбинации с производными сульфонилмочевины

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование показало, что линаглиптин в комбинации с производными сульфонилмочевины обеспечивает через 18 недель терапии дополнительное снижение HbA1c на 0,47% ($p < 0,0001$) [20]. Частота гипогликемии составила 5,6 и 4,8% в группе линаглиптина и плацебо соответственно. Изменений массы тела в процессе терапии выявлено не было.

Предполагаемый эффект терапии линаглиптином в течение 5 лет выражается в 7 предотвращенных

нефатальных ИМ, 8 предотвращенных нефатальных инсультах и 24 предотвращенных летальных исходах на 1000 пациентов.

Как показал анализ, эффективность затрат на терапию линаглиптином в комбинации с производными сульфонилмочевины составляет 555,6 тыс. руб. / дополнительный год жизни, то есть находится в допустимых для российского бюджетного здравоохранения пределах (табл. 6).

Оценка эффективности затрат на линаглиптин в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включало пациентов с неконтролируемым СД 2 типа (HbA1c 7,0–10,0%) при комбинированной терапии «метформин + производные сульфонилмочевины». Через 24 недели после добавления линаглиптина в дозе 5 мг/сут к текущей терапии уровень HbA1c снизился на 0,62% [21]. Тяжелая гипогликемия отмечалась у 2,7% пациентов в группе линаглиптина и у 4,8% пациентов в группе плацебо. Существенного изменения массы тела в группах сравнения не отмечалось.

Результаты моделирования показывают, что терапия линаглиптином в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины в течение 5 лет позволит предотвратить дополнительно 9 нефатальных ИМ, 11 нефатальных инсультов и 32 летальных исхода на 1000 пациентов.

При этом линаглиптин, назначаемый в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, характеризуется приемлемым для бюджетного здравоохранения в РФ коэффициентом «затраты/эффективность» (табл. 7).

Оценка эффективности затрат на линаглиптин в комбинации с пиоглитазоном у пациентов с отсутствием контроля диабета на монотерапии пиоглитазоном

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование показало, что через 24 недели после начала

экономические



Контроль гликемии с заботой о почках¹

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

Значимое снижение гликемии

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

Длительный и надежный контроль гликемии

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

Уникальный профиль безопасности и переносимости

- сравнимый с плацебо⁵

Одна дозировка один раз в день⁶

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



⁶В комбинации с метформином и сульфонилмочевиней

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

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

Регистрационное удостоверение: ЛП-001430 от 12.01.2012. Торговое наименование: Тражента. МНН: линаглиптин. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг линаглиптина. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор. Фармакологические свойства: линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретин – глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП). Тражента увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к

нормализации уровня глюкозы в крови. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа. в качестве монотерапии – у пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты и физических упражнений, при непереносимости метформином или при противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности; в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевини или тиазолидиндионом в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами; в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевини в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в день, внутрь. Тражента

может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день. Побочное действие: частота побочных эффектов при приеме линаглиптина 5 мг была аналогичной частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Возможны следующие побочные эффекты: гиперчувствительность, кашель, панкреатит, назофарингит и др. Особые указания: препарат Тражента противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо. Применение линаглиптина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Условия отпуска: по рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения
На правах рекламы

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр. 3, тел: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 56 20

BILLY-PM-18-70912

Эли Лилли Восток С.А.

123317, Москва, Пресненская наб., 10, тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05





Таблица 7. Эффективность дополнительных затрат на линаглиптин при назначении в комбинации с метформинном и производными сульфонилмочевины

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
93,2	0,237	393,2

Таблица 8. Эффективность затрат на линаглиптин в комбинации с пиоглитазоном у пациентов с СД 2 типа, не контролируемым на монотерапии пиоглитазоном

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
100,2	0,202	495,3

Таблица 9. Эффективность затрат на линаглиптин (анализ чувствительности, цена линаглиптина с учетом 25%-ной оптовой надбавки – 1979 руб. за таб. 5 мг № 30)

Вариант анализа	Затраты/эффективность, тыс. руб. / дополнительный год жизни
Монотерапия линаглиптином, исходный уровень HbA1c < 7,5–8%, анализ на основе исследования [8]	476,4
Монотерапия линаглиптином, исходный уровень HbA1c 8–9%, анализ на основе исследования [8]	386,7
Монотерапия линаглиптином, исходный уровень HbA1c > 9,0%, анализ на основе исследования [8]	353,2
Монотерапия линаглиптином, непереносимость метформина, анализ на основе исследования [10]	476,4
Линаглиптин + метформин по сравнению с метформинном, анализ на основе исследования [11]	426,0
Линаглиптин + метформин по сравнению с метформинном, анализ на основе исследования [12]	520,9
Линаглиптин + производные сульфонилмочевины по сравнению с производными сульфонилмочевины, анализ на основе исследования [20]	568,5
Линаглиптин + метформин + производные сульфонилмочевины по сравнению с метформинном + производные сульфонилмочевины, анализ на основе исследования [21]	442,6
Линаглиптин + пиоглитазон по сравнению с монотерапией пиоглитазоном, анализ на основе исследования [22]	554,5

терапии линаглиптин в комбинации с пиоглитазоном обеспечивает статистически достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,51% по сравнению с монотерапией пиоглитазоном ($p < 0,0001$) [22]. Эпизоды гипогликемии отмечались у 1,2% пациентов в группе линаглиптина и отсутствовали в группе плацебо. Эпизоды тяжелой гипогликемии отсутствовали в обеих группах сравнения. Масса тела пациентов увеличивалась в обеих груп-

пах сравнения (на 2,3 кг в группе «пиоглитазон + линаглиптин» и на 1,2 кг в группе «пиоглитазон + плацебо»; различие на 1,1 кг; $p = 0,014$).

В соответствии с результатами моделирования линаглиптин в комбинации с пиоглитазоном обеспечивает при терапии 1000 пациентов в течение 5 лет предотвращение 8 нефатальных ИМ, 9 нефатальных инсультов и 26 летальных исходов по сравнению с монотерапией пиоглитазоном.

Проведенная оценка показала, что комбинация «пиоглитазон + линаглиптин» характеризуется приемлемым коэффициентом «затраты/эффективность» (табл. 8).

Помимо высокой клинической эффективности и приемлемой эффективности затрат линаглиптин характеризуется хорошей переносимостью. Метаанализ плацебоконтролируемых клинических испытаний показал, что частота отказа от терапии линаглиптином по любой причине имеет тенденцию к снижению по сравнению с плацебо (ОШ – 0,89; 0,50–1,59); вероятность возникновения любых побочных эффектов не отличается от плацебо (ОШ – 1,00; 0,91–1,10); не различается и частота серьезных побочных эффектов (ОШ – 0,96; 0,60–1,53) [23].

Поскольку оптовая торговая надбавка для препаратов, не входящих в Перечень ЖНВЛП, может варьировать в достаточно широких пределах, при проведении анализа чувствительности оценивали влияние на эффективность затрат увеличения торговой надбавки до 25%. Результаты анализа (табл. 9) показали, что и в этом случае коэффициент «затраты/эффективность» находится в допустимых для российского бюджетного здравоохранения пределах.

Таким образом, линаглиптин (Тражента) существенно улучшает прогноз пациентов с СД 2 типа при назначении как в монотерапии, так и в комбинации с представителями других классов гипогликемических препаратов. С экономической точки зрения его назначение является приемлемым для бюджетного здравоохранения, поскольку коэффициент «затраты/эффективность» в большинстве клинических ситуаций сопоставим с величиной ВВП на душу населения или превышает ее не более чем на 50%. Назначение линаглиптина при СД 2 типа всем пациентам, в том числе пожилым, с нарушением функции почек и/или высоким риском гипогликемии, является рациональным с клинической и экономической точки зрения выбором. 🌐

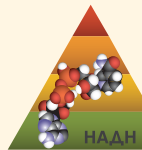
XIV Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов
с международным участием

Питание и здоровье

В рамках Конгресса состоится VI Всероссийская
научно-практическая конференция детских диетологов

3–5 декабря 2012 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)



Национальная Ассоциация
Диетологов и Нутрициологов

Тематика Конгресса

- Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года
- Формирование здорового образа жизни и здорового питания граждан Российской Федерации
- Совершенствование организации и повышение качества диетологической помощи населению Российской Федерации
- Современные подходы к оптимизации диетического (лечебного и профилактического) питания в учреждениях здравоохранения
- Теоретические и прикладные аспекты изучения алиментарно-зависимой патологии: от науки к практике
- Внедрение новейших медицинских технологий диетического (лечебного и профилактического) питания в практику здравоохранения
- Повышение образовательного уровня врачей и медицинского персонала в области диетологии и нутрициологии
- Проблемные вопросы детской диетологии и нутрициологии
- Развитие инновационных технологий пищевой индустрии
- Международный Альянс национальных ассоциаций производителей диетических/пищевых добавок (International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations)
- Европейское общество по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)

К участию в работе Конгресса приглашены:

- Международный Союз наук о питании (International Union of Nutritional Sciences)
- Европейская Федерация ассоциаций диетологов (European Federation of the Associations of Dietitians)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Международный институт биологических наук (International Life Sciences Institute)

Регистрационный взнос

составляет 1500 руб. (НДС не облагается).
Информацию об условиях оплаты см. на сайте
www.congress-pitanie.ru

Тезисы

Правила оформления и условия публикации тезисов размещены на сайте www.congress-pitanie.ru.
Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 31.10.2012 г.

Постерная сессия

Условия участия в постерной сессии и правила оформления постеров см. на сайте
www.congress-pitanie.ru.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей продуктов питания, витаминов, биологически активных и пищевых добавок, пищевого сырья, промышленного оборудования и др.

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ – СВОБОДНЫЙ!

Дополнительная информация

Алексеева Ирина Александровна (научная программа Конгресса): Тел.: +7 (495) 698-5342, e-mail: alexeeva@ion.ru
Соколова Анна Георгиевна (постерная сессия): Тел.: +7 (495) 698-5226, факс: +7 (495) 698-5379, e-mail: sokolova@ion.ru
Карпинская Елена Александровна (тезисы): Тел./факс: +7 (495) 660-6004
Щербинина Ирина Владимировна (регистрационный взнос): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru
Макарова Татьяна Владимировна (выставка): Тел.: +7 (495) 517-7055, тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: mtv@mm-agency.ru
Свешникова Наринэ Вартановна (бронирование гостиницы): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru



ГБУЗ МО
«МОНИКИ
им. М.Ф. Владимир-
ского», кафедра
хирургии ФУВ,
Москва

Современные представления о лечении диабетической полинейропатии

Д. м. н. А.С. КОТОВ, Ю.В. ЕЛИСЕЕВ

В статье проведен обзор проблемы диабетической полинейропатии. Рассмотрена эпидемиология заболевания, его патогенетические механизмы и методы лечения на современном этапе. Представлены возможности консервативного лечения, достоинства и недостатки различных групп лекарственных средств.

Введение

В последние годы во всем мире огромное внимание уделяется проблеме сахарного диабета (СД). Число больных этим самым распространенным из эндокринологических заболеваний непрерывно увеличивается. Распространенность заболевания возрастает по мере старения населения: в возрастной группе старше 60 лет доля больных СД составляет 10%, а у лиц старше 65 лет – 16% [1]. Разнообразные поражения нервной системы выявляются у большинства больных с СД (до 90% от общего числа больных).

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – характерное поражение периферических нервов, ассоциированное с СД. Согласно обще-

принятому определению, ДПН – это наличие симптомов и/или синдромов патологии периферических нервов у пациентов, страдающих СД, при исключении других причин полинейропатии [2].

ДПН является результатом диабетического микровазкулярного поражения, вовлекающего малые сосуды, питающие нервы (*vasa nervorum*). ДПН развивается при неадекватном контроле гликемии и является самым частым неврологическим осложнением СД (до 50% всех больных).

При СД 1 типа дистальная полинейропатия вызывает симптомы после многих лет хронической длительной гипергликемии. Однако у пациентов, страдающих СД 2 типа, отмечаются проявления дистальной полинейропатии

спустя всего нескольких лет после дебюта заболевания, и нередко на момент установления диагноза СД пациенты уже имеют развернутую картину полинейропатии. ДПН часто ассоциируется с парезом глазодвигательного нерва и другими краниальными нейропатиями, мононейропатией, множественными мононейропатиями, диабетической амиотрофией, болевой полинейропатией, автономной нейропатией и торакоабдоминальной нейропатией.

Эпидемиология

ДПН диагностируется у 30% госпитализированных и у 20% в общей популяции больных СД [3]. К сожалению, даже пациенты с «предиабетом» входят в группу риска развития ДПН.

Патогенез

Клинический полиморфизм ДПН дает основание предполагать существование как минимум нескольких патобиохимических механизмов ее формирования, между которыми, очевидно, существуют взаимосвязи, что подтверждается исследованиями



последних лет. Теории патогенеза поздних осложнений СД сводятся к двум основным направлениям – метаболическому и сосудистому, при этом неоспоримый приоритет отдается нарушениям микроциркуляции – микроангиопатии. В патогенезе микроангиопатии большое значение придают накоплению липопротеидов низкой плотности в сосудистой стенке, активизации процессов перекисного окисления липидов с увеличением образования свободных радикалов, подавлению синтеза простаглицлина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием. В последние годы окислительный стресс рассматривают как один из наиболее значимых факторов развития поздних осложнений диабета вследствие значительного повышения концентрации свободных радикалов.

Клинические проявления

ДПН поражает все периферические нервы, включая болевые волокна, моторные нейроны и автономную нервную систему. Это ведет к поражению всех иннервируемых органов и систем. Существует несколько синдромов, базисных на поражении органов. Пациент может страдать от сенсорной и автономной нейропатии в разных соотношениях. Симптомы обычно развиваются постепенно в течение многих лет. Сенсорная нейропатия проявляется постепенно с дистальных отделов конечностей по типу «перчаток» и «чулок». Сенсорные симптомы могут быть как негативными, так и позитивными, диффузными или локальными. Негативные проявления включают чувство онемения, которые пациенты описывают как «перчатки» или «носки». Типичны нарушения равновесия, усиливающиеся при закрытии глаз, безболевые травмы. Позитивные симптомы описываются как жжение, покалывание, прострелы, повышение чувствительности при прикосновении. Моторные проявления могут включать как

дистальные, так и проксимальные проявления. В верхних конечностях дистальное поражение может включать нарушения тонкой координации (пациентам трудно открыть банку или повернуть ключ в замке). Спотыкания, травмы ног могут быть ранними признаками слабости в ногах. Симптомы проксимальной слабости в конечностях включают трудности в поднимании или спускании по лестнице, вставании из положения сидя или лежа, поднимании рук выше плеч. Наиболее частое проявление ДПН с симметричными сенсомоторными симптомами – небольшая слабость ног и ступней; наличие сильной слабости должно побудить к поиску других причин, например хронической демиелинизирующей полирадикулонейропатии или васкулита. Более сильная слабость может наблюдаться при асимметричных синдромах диабетической нейропатии. Моторная нейропатия может возникать вместе с сенсорной. Автономная нейропатия может вовлекать сердечно-сосудистую, гастроинтестинальную, мочеполовую системы и потовые железы. Пациенты с генерализованной автономной нейропатией предъявляют жалобы на атаксию, шаткость при ходьбе, предобморочные состояния или обмороки. Гастроинтестинальная автономная нейропатия может проявляться дисфагией, болями в животе, тошнотой, рвотой, мальабсорбцией, недержанием кала, диареей или запором [4]. Кардиоваскулярная автономная нейропатия проявляется постоянной синусовой тахикардией, ортостатической гипотензией, синусовой аритмией, снижением частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании, синкопальными состояниями при вставании из положения лежа [5]. Мочевая нейропатия дифференцируется с поражением простаты и спинальными расстройствами и проявляется ослаблением мочевого струи, ощущением неполного опорожнения

мочевого пузыря. Судомоторная нейропатия проявляется непереносимостью жары, потливостью головы, шеи и туловища с ангидрозом нижней части туловища и конечностей, нарушениями слюноотделения.

Дифференциальный диагноз

Установление диагноза ДПН требует тщательной оценки, так как у 10–26% больных СД нейропатия имеет другую причину [6–9].

Диагностика

Концентрация глюкозы и гликированного гемоглобина – важные лабораторные скрининговые тесты ДПН. Хотя в определенных клинических случаях магнитно-резонансная томография шейного, грудного и/или поясничного отделов позвоночника может помочь исключить другую природу симптомов, имитирующих ДПН, нейровизуализационные методы редко помогают врачу диагностировать и лечить это заболевание. Многие авторитетные авторы рекомендуют включать в диагностический скрининг электрофизиологические тесты, включающие как оценку проводимости нервов, так и игольчатую электромиографию дистальных мышц.

Лечение

Лечение ДПН должно начинаться с момента установления диагноза СД даже при отсутствии клинически выраженных симптомов полинейропатии. Целью лечащего врача является предупреждение прогрессирования полинейропатии, так как недооценка опасности ДПН может вести к серьезным осложнениям, включая инвалидизацию и ампутацию [10–13]. Пациент с диабетической периферической полинейропатией требует более частого наблюдения, при этом обращается внимание на состояние стоп, подчеркивается необходимость регулярного ухода за собой. Регулярное наблюдение за состоянием стоп и образовательные программы по уходу за ногами позволяют снизить частоту трофических расстройств

эндокринология



и последующих ампутаций [14]. Важная задача лечащего врача – информирование пациентов об острых и хронических осложнениях СД, в том числе о возможности сексуальной дисфункции как у мужчин, так и у женщин, и психологическая коррекция их состояния [15].

Медикаменты

В лечении ДПН в острых случаях могут применяться стандартные анальгетики, для лечения хронического болевого синдрома используются другие медикаменты. Оценка состояния пациентов с болевой нейропатией должна проводиться каждые 6 недель [16].

Комбилипен табс в комплексе с сахароснижающими препаратами за счет бенфотиамина способствует нормализации углеводного обмена, а за счет направленного нейротропного действия витаминов В₁, В₆ и В₁₂ – регенерации поврежденных нервных волокон.

Нестероидные противовоспалительные средства могут помочь контролировать острый болевой синдром [16]. При миофасциальной боли с успехом используются миорелаксанты (обычно в первые 2 недели заболевания). При хронической болевой нейропатии простые анальгетики, как правило, неэффективны. Аппликационные анальгетики (капсаицин) могут быть использованы при дизестезиях, при невралгиях применяется лидокаин. Антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, фенитоин) используются в лечении дизестетической боли [17]. Карбамазепин применяется при периферической нейропатии, если другие медикаменты неэффективны, он потенциально эффективен при хронической

нейропатической боли [18]. Тем не менее исследования по оценке карбамазепина при хронической нейропатической боли следует интерпретировать с осторожностью. Прегабалин одобрен для лечения боли при генерализованной диабетической периферической нейропатии и может быть назначен как препарат первой линии [19]. Ламотриджин не рекомендуется назначать для лечения диабетической нейропатии из-за относительно низкой эффективности по сравнению с плацебо [20]. В качестве анальгетиков при парестетической боли могут быть использованы трициклические антидепрессанты [21]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – первые препараты, одобренные специально для лечения диабетической нейропатии [22]. Ингибиторы обратного захвата серотонина – препараты второй линии в лечении болевой диабетической нейропатии, они могут помочь пациентам, страдающим коморбидной депрессией. В частности, циталопрам используется при парестезиях [21]. Прокретики (метоклопрамид и др.) применяются при диабетическом гастропарезе, однако длительное использование метоклопрамида может приводить к поздней дискинезии [23].

С учетом ограниченной эффективности различных классов анальгетиков, в последнее время все активнее рассматривается вопрос о применении других классов препаратов. Если ранее витамины группы В представляли интерес лишь в качестве субстратов, влияющих на метаболизм нейронов и кофакторов ферментов, в последние годы появляется все больше данных об их эффективности при различных типах боли [24]. Так, у пациентов после парентерального введения витамина В₁₂ отмечалось снижение выраженности боли, сокращение сроков нетрудоспособности и уменьшение потребления анальгетиков [25]. Представляет интерес и центральный

антиноцицептивный эффект витаминов группы В, например, их способность тормозить проведение болевых импульсов на уровне задних рогов и таламуса [26–28]. Существуют указания и на другие противоболевые механизмы действия витаминов группы В, например, увеличение синтеза «противоболевых» медиаторов серотонина и норадреналина и уменьшение синтеза различных медиаторов воспаления [29]. Таким образом, применение высоких доз витаминов группы В эффективно при нейропатической боли [30]. Доказано, что нейротропный комплекс витаминов группы В, например Комбилипен, может потенцировать обезболивающий эффект нестероидных противовоспалительных средств и способствовать более быстрому и стойкому регрессу болевого синдрома, а также существенно замедлять прогрессирование диабетической полинейропатии. В состав Комбилипена Табс входит три витамина: В₁ (особая форма – бенфотиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин). Бенфотиамин – это жирорастворимая форма тиамина, которая показала себя более эффективной при приеме внутрь, чем водорастворимая, поскольку лучше всасывается в кишечнике и легче проникает внутрь клеток – к непосредственному месту своего назначения. Бенфотиамин способствует не только устранению симптомов неврологического дефицита при ДПН, но и устранению нарушений углеводного обмена при СД.

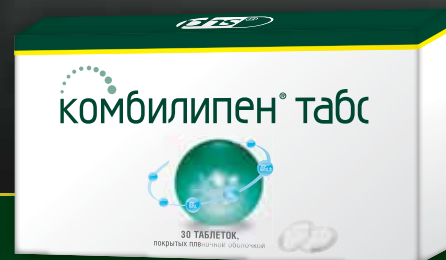
Комбилипен табс в комплексе с сахароснижающими препаратами за счет бенфотиамина способствует нормализации углеводного обмена путем активации транскетолазы, способствующей активации пентозофосфатного шунта, а за счет направленного нейротропного действия витаминов В₁ (бенфотиамин), В₆ и В₁₂ – активных составляющих препарата – способствует регенерации поврежденных нервных волокон. ☼

Всё работает. Всё включено

- Vit** Направленное нейротропное действие
- Vit** Усиление терапевтического действия НПВС*
- Vit** Возможность выбора оптимальной схемы терапии
- Vit** Доступная стоимость
- Vit** Комбилипен® табс – уникальная комбинация компонентов (Бенфотиамин, В6, В12)



РУ ЛС – 001680
АО «Фармстандарт - УфаВИТА»



КОМПЛЕКСЫ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В направленного нейротропного действия

КОМБИЛИПЕН®
с лидокаином

КОМБИЛИПЕН® ТАБС
с бенфотиамином



www.pharmstd.ru

ОАО «Фармстандарт»
141700, г. Долгопрудный, Лихачёвский пр-д, д. 5Б
тел./факс: +7(495) 970 00 30/32

* Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. Klin Wochenschr. 1990 Jan 19;68(2):107-15.



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Диабетическая автономная нейропатия: проблемы и решения

К. м. н. Н.А. ЧЕРНИКОВА

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) – одно из самых грозных осложнений сахарного диабета, приводящее к снижению качества жизни пациентов, инвалидизации и преждевременной смерти. Многообразие клинических проявлений ДАН вызывает определенные трудности в диагностике заболевания. Существующая практика лечения ДАН в основном сводится к симптоматической терапии. Автор обосновывает необходимость патогенетической терапии ДАН с применением нейротропных комплексов, направленной на блокаду образования конечных продуктов гликирования у больных сахарным диабетом. Представлены данные зарубежных и отечественных исследований, подтверждающих эффективность препарата Мильгамма композитум (бенфотиамин 100 мг и пиридоксин 100 мг) в профилактике и лечении сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной и других форм ДАН.

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) в мире и в России приобретает все большие масштабы. Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2011 г. в мире насчитывалось 366 млн больных СД и было зарегистрировано 4,6 млн смертей, причиной которых стал сахарный диабет. Еще 183 млн человек имели недиагностированный сахарный диабет. По прогнозам экспертов, к 2030 г. количество пациентов

с СД в мире увеличится до 552 млн человек [1]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, за 10 лет заболеваемость СД 2 типа выросла на 50% [2]. Стремительный рост количества заболевших требует пересмотра мер профилактики и алгоритмов лечения СД. Микро- и макрососудистые осложнения СД приводят к прогрессирующему увеличению числа лиц с ограниченными возможностями [3]. Так, примерно 2% больных с длительностью заболевания более 15 лет полностью

теряют зрение, а у 10% оно сильно нарушено [4]. Пациенты с СД подвергаются нетравматическим ампутациям нижних конечностей в 25 раз чаще, чем люди без диабета [5]. От 10 до 20% больных СД умирают от почечной недостаточности [4].

Установлено, что ведущим фактором патогенеза сосудистых осложнений диабета является хроническая гипергликемия [6]. Гипергликемия, или прямая глюкозотоксичность, – пусковой механизм, активирующий фермент протеинкиназу С (ПК-С). В норме ПК-С регулирует сосудистую проницаемость, процессы пролиферации клеток, синтез веществ базальной мембраной сосудов, активность тканевых факторов роста. Гиперактивация ПК-С повышает тонус сосудистой стенки, агрегацию форменных элементов крови, вызывает активацию тканевых факторов роста и утолщение базальной мембраны сосудов. Токсические эффекты высоких концентраций глюкозы способствуют образованию конечных продуктов гликирования, которые связываются с белками митохондрий и ДНК нервных волокон, что ведет к нарушению проведения нервного импульса. Вторым каскадом процесса является окис-



лительный стресс [7]. При окислительном стрессе в организме нарушается баланс между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что сопровождается дефицитом инсулина и/или инсулинорезистентностью различной степени выраженности. В основе подобных изменений лежат следующие процессы [8]:

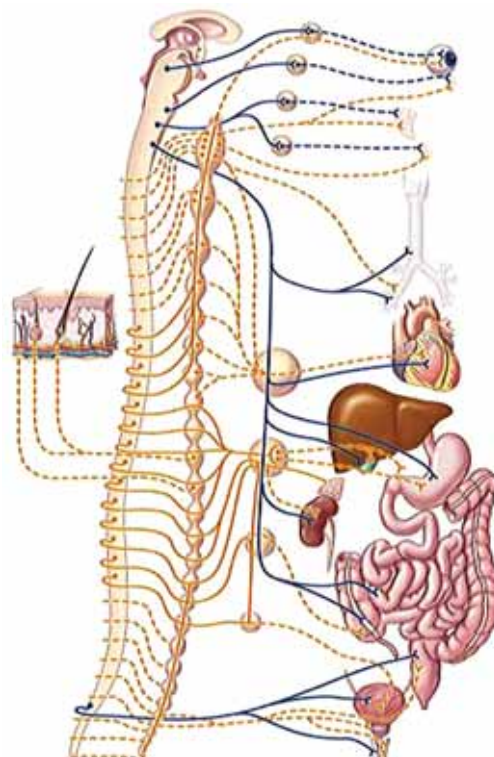
- снижение активности антиоксидантной системы, представленной глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С, альфа-липоевой кислотой и др. (таурин, каротин, мочевая кислота и коэнзим Q_{10});
- повышенное образование реактивных окислителей в результате окисления углеводов и углеводно-белковых комплексов, а также жирных кислот – в результате аутоокисления;
- нарушение функции ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов;
- нарушение концентрации или обмена ионов некоторых металлов.

Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что доказано изучением полиморфизма генов таких ферментов антиоксидантной системы организма, как каталаза (при диабетической ретинопатии) и супероксиддисмутазы (при диабетической полинейропатии) [9]. Ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, повышающими образование реактивных окислителей в различных органах и тканях. Свободнорадикальное окисление липидов сопровождается многими жизненно важными процессами в организме: от регуляции активности внутриклеточных ферментов до регуляции функций сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, нервной регуляции сократительной функции желудка,

капилляров, скорости апоптоза и экспрессии различных генов, как ответственных за синтез белков, необходимых для нормальных физиологических процессов, так и участвующих в патологических изменениях структур тканей и органов. Поступление глюкозы в головной мозг, эндотелий сосудов, хрусталик, сетчатку, клетки клубочков почек является инсулиннезависимым процессом. При гипергликемии содержание глюкозы в этих тканях резко повышается, что способствует активации внутриклеточного фермента альдозоредуктазы. Последняя катализирует превра-

щение глюкозы в сорбитол, преобразующийся во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы. Накопление в клетках сорбитола и фруктозы повышает осмоларность цитоплазмы клеток, что ведет к их отеку и деструкции. Все эти патологические процессы способствуют развитию диабетических осложнений, в том числе диабетической нейропатии [8]. Диабетическая нейропатия является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе. Прогрессирующая гибель нейронов часто необратима в силу на-

- Парасимпатические преганглионарные волокна
- Симпатические преганглионарные волокна
- Парасимпатические постганглионарные волокна
- Симпатические постганглионарные волокна



Нарушения со стороны зрочка

Уменьшение диаметра зрчка при темновой адаптации
Зрчок Аргайла Робертсона

Метаболические нарушения

Бессимптомная гипогликемия
Отсутствие реакции на гипогликемию

Сердечно-сосудистые нарушения

Тахикардия, плохая переносимость физической нагрузки
«Денервация» сердца
Ортостатическая гипотония
Плохая переносимость высоких температур

Нейро-сосудистые нарушения

Симметричные области агидроза
Потливость при приеме пищи
Гипергидроз
Изменения кожного кровотока

Желудочно-кишечные нарушения

Запоры
Диабетический гастропарез
Диарея и недержание кала
Нарушение функции пищевода

Нарушения со стороны мочеполовой системы

Эректильная дисфункция
Ретроградная эякуляция
Цистопатия
Неврогенный мочевой пузырь
Нарушения вагинальной секреции

! Сахарный диабет может обуславливать дисфункцию любого или всех отделов автономной нервной системы, что приводит к широкому спектру нарушений

Рис. Клинические проявления диабетической автономной нейропатии по А.И. Виник и Т. Erbas



рушения процессов регенерации при СД. К факторам риска развития диабетической полинейропатии по результатам исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование контроля сахарного диабета и его осложнений) отнесены длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, высокий рост. Исследования DCCT и UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study –

Проспективное исследование диабета в Великобритании) показали, что существует связь между гипергликемией и диабетическими осложнениями. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью и степенью тяжести заболевания, возрастом больных. От 60 до 70% пациентов имеют поражения нервной системы различной тяжести, в том числе нарушения тактильной и болевой чувстви-

тельности нижних и верхних конечностей, замедленную эвакуацию пищи из желудка, запястный туннельный синдром и др. Существует несколько классификаций диабетической нейропатии. Так, согласно классификации, предложенной Р.К. Thomas, J.D. Ward и D.A. Greene (1998), выделяют сенсомоторную (симметричную, фокальную и полифокальную нейропатию) и автономную нейропатию.

Таблица 1. Клиническая классификация диабетической автономной нейропатии (ДАН) по P. Kempner

Форма ДАН	Проявления
Сердечно-сосудистая	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром «денервации» сердца), аритмии, ортостатическая гипотония, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения электрокардиограммы (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), остановка кровообращения, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеочников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение центрального контроля процессов дыхания, снижение выработки сурфактанта
Нарушения функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушения функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нарушение терморегуляции	Субфебрильная температура
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия
Другие нарушения функции эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на ортопробу и изменения артериального давления, нарушение адекватной секреции предсердного натрийуретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение

эндокринология



В лечении ДАН используется широкий спектр лекарственных препаратов, среди которых особое место занимают нейротропные блокаторы конечных продуктов гликирования. Наиболее известным представителем этой группы является немецкий препарат Мильгамма композитум. Поскольку одним из первых патологических процессов в митохондриях нервных волокон является гликирование белков дыхательной цепи, а уже потом присоединяется окислительный стресс, то оправданным можно считать включение на ранних стадиях в терапию комплекса высоких доз бенфотиамина и пиридоксина.

ки в качестве монотерапии или в комбинации с дигидроэрготамином, эфедрином, бета-адреноблокаторами. При нарушениях мочеиспускания, обусловленных ДАН, в стационарах может применяться курсовое лечение антихолинэстеразными препаратами (неостигмина метилсульфат, дистигмина бромид). Присоединение уроинфекции требует незамедлительного проведения антибиотикотерапии. В случае неэффективности консервативного лечения показана резекция шейки мочевого пузыря. При автономной гастропатии рекомендуется употребление легкоусвояемой пищи небольшими порциями. Можно использовать домперидон, метоклопрамид. В ходе нескольких исследований были получены данные, демонстрирующие эффективность применения эритромицина и его производных. Широкий спектр антибиотиков рекомендуется для лечения диабетической диареи (доксциклин и др.).

В лечении ДАН используется широкий спектр лекарственных препаратов, среди которых особое место занимают нейротропные блокаторы конечных продуктов гликирования. Наиболее известным представителем этой группы является немецкий препарат Мильгамма композитум. Поскольку одним из первых патологических процессов в митохондриях нервных волокон является гликирование белков дыхательной цепи, а уже потом присоединяется окислительный стресс, то оправданным можно считать включение на ранних стадиях в терапию комплекса высоких доз бенфотиамина и пиридоксина. Нейротропное действие витаминов группы В доказано результатами многочисленных клинических исследований, в которых была установлена связь между распределением тиамин в глюкозозависимых клетках и расщеплением глюкозы [7, 12]. В нескольких работах было показано, что снижение концентрации тиамин в плазме крови отмечается

Среди осложнений СД диабетической автономной нейропатии (ДАН) принадлежит особое место, так как ДАН характеризуется полисиндромностью проявлений, что видно из таблицы, в которой представлена модифицированная классификация ДАН по Р. Kempler (2002) [10]. Основные клинические проявления различных форм ДАН, выделяемые А.И. Vinik и Т. Erbas, наглядно представлены на рисунке [11].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) (2011), скрининг на ДАН должен проводиться:

- всем пациентам с впервые установленным СД 2 типа;
- через 5 лет от момента постановки диагноза СД 1 типа;
- при выявлении микрососудистых осложнений;
- при тахикардии, ортостатической гипотонии, нарушении болевой или вибрационной чувствительности, бессимптомных гипогликемиях.

Для установки диагноза ДАН эксперты ADA рекомендуют проведение следующих тестов: исследования вариабельности сердечного ритма, теста Вальсальвы, холтеровское мониторирование ЭКГ. Гипергликемия запускает каскад сосудистых и метаболических нарушений, вызывающих развитие поздних осложнений СД,

включая и ДАН. В связи с этим главной задачей является достижение и длительное удержание целевых значений гликемии. Многолетние исследования показали, что адекватная и своевременная терапия СД с поддержанием уровня HbA1c, близкого к нормогликемии, значительно снижает выраженность диабетической нейропатии [4, 6]. Однако и при компенсированном углеводном обмене у части больных развивалась ДАН. Это указывает на то, что даже незначительные и кратковременные колебания уровня HbA1c могут приводить к развитию ДАН, и подчеркивает необходимость дополнительной терапии, в том числе профилактической.

В клинической практике в основном применяется симптоматическая терапия ДАН. Так, например, при выраженной тахикардии покоя назначают препараты из группы бета-адреноблокаторов или антагонисты кальция (верапамил). При ортостатической гипотонии активно рекомендуются немедикаментозные методы лечения: плавание, контрастный душ, богатая солью диета, кофеин, ношение эластичных чулок (колготок). Из медикаментов применяются препараты, повышающие эндогенную активность симпатической нервной системы, – альфа-адреномимети-

эндокринология



Результаты многочисленных исследований бенфотиамина и пиридоксина в составе Мильгаммы композитум позволяют рекомендовать этот нейротропный комплекс в качестве терапии первой линии у пациентов с СД и диабетической нейропатией.

у 80% больных СД. Объяснение этому находят в увеличении почечного клиренса тиамин и его метаболитов, что связано со снижением реабсорбции этого витамина эпителием проксимальных канальцев нефрона. Это обусловлено блокадой экспрессии генов, ответственных за кодирование и воспроизведение белков-переносчиков тиамин, продуктами гексозаминового пути утилизации глюкозы, характерного для СД [10]. В результате дефицита тиамин нарастает ухудшение нервной проводимости, аксонального транспорта, водного клеточного баланса; происходят структурные изменения в нервной ткани. Итогом является нарушение структуры и функции нервной ткани.

Напомним, что еще в 1952 г. японские ученые сделали важное открытие. Изучая механизмы проникновения тиамин в клетку и его биотрансформацию в организме, они синтезировали липофильное соединение бенфотиамин, не разрушающееся тиаминазами кишечника, полностью всасывающееся в кровь и длительно циркулирующее в организме. Благодаря жирорастворимым свойствам бенфотиамин беспрепятственно проникает через гематоневральный барьер, а также через липофильную оболочку нервных клеток. Внутри клеток бенфотиамин быстрее, чем водорастворимая форма витамин В₁, превращается в тиаминпирофосфат, который способствует энергетически оптимальной утилизации глюкозы. Проникая

в нервную ткань, бенфотиамин активизирует фермент деградации глюкозы – транскетотазу, а пиридоксин напрямую препятствует избыточному образованию конечных продуктов гликирования в нервной ткани.

Несколько рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований были предприняты с целью изучения эффективности препарата Мильгамма композитум (бенфотиамин 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 100 мг). В одном из исследований было рассмотрено влияние препарата на функцию нерва по результатам оценки электрофизиологических параметров. В группе пациентов, прошедших лечение препаратом Мильгамма композитум в течение 12 недель, отмечалось достоверное увеличение скорости распространения возбуждения по малоберцовому нерву [13]. Установлено, что помимо повышения скорости проведения нервного импульса бенфотиамин и пиридоксин при сочетанном применении оказывают антиноцицептивное действие. Возможной точкой приложения действия этой комбинации являются непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых изменяется под влиянием различных тканевых гормонов (в частности брадикинина) и нейропептидов.

Бенфотиамин в нервной ткани способствует повышению активности ферментных систем и нейтрализации конечных продуктов гликирования, уменьшает дегенеративные процессы в нервном волокне. Пиридоксин также участвует в белковом обмене в целом, в метаболизме биогенных аминотрансмиттеров норадреналина и серотонина и частично в метаболизме жировой ткани [14]. Пиридоксин является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани. С практической точки зрения целесообразно применение комбинированных препаратов витаминов группы В, что значительно упрощает процедуру лечения

больных. Так, комбинированные препараты Мильгамма и Мильгамма композитум, включающие в себя высокие дозы витаминов группы В, могут предотвращать образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (в частности сорбитола) и повышать активность транскетотазы [13].

У больных СД на фоне приема Мильгаммы композитум отмечено ослабление субъективных ощущений, характерных для полинейропатии: с 50 до 7% уменьшилась как частота онемения, так и покалываний в нижних конечностях. Аналогичная динамика отмечена в отношении обмороков: после 6-недельного приема препарата частота обмороков уменьшилась в 5 раз (с 71 до 14%), что указывает на положительные изменения функции вегетативной нервной системы [15]. Исследовательская группа под руководством профессора А.М. Вейна (1998) отметила улучшение функции вегетативной нервной системы при назначении Мильгаммы композитум. Проводилось исследование эффективности совместного применения Мильгаммы композитум и Тиогаммы (тиоктовая кислота) на проявления диабетической автономной кардиальной нейропатии. Препараты продемонстрировали синергичное действие при сердечно-сосудистой автономной нейропатии [16]. Мильгамма композитум и Тиогамма показали сравнимые по эффективности результаты в улучшении показателей моторной функции желчного пузыря при гастроинтестинальной форме ДАН. Применение комбинации этих препаратов позволяет добиться более значительного и комплексного эффекта при обеих формах нейропатии [17]. Таким образом, результаты многочисленных исследований бенфотиамина и пиридоксина в составе Мильгаммы композитум позволяют рекомендовать этот нейротропный комплекс в качестве терапии первой линии у пациентов с СД и диабетической нейропатией. ☀

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003 (3); 294-299

2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1996, 104 (1996): 311-316



ГБУЗ МО
«МОНИКИ
им. М.Ф. Владимир-
ского», кафедра
хирургии ФУВ,
Москва

МБУЗ «Видновская
районная
клиническая
больница»,
Московская область

Областной центр
«Диабетическая
стопа»

Применение Актовегина у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

К. м. н., проф. В.Т. КРИВИХИН, к. м. н. О.С. АМБРОСИМОВА,
к. м. н. М.Е. ЕЛИСЕЕВА, к. м. н. Д.В. КРИВИХИН

В статье представлены результаты оценки эффективности препарата Актовегин в составе комплексной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС), подвергнутых хирургическому лечению. Изучено влияние Актовегина на микроциркуляторный кровоток у этой категории больных в послеоперационном периоде. Основную группу больных, лечение которых дополнялось внутривенным введением Актовегина, составили 255 пациентов; контрольная группа включила 170 пациентов, получавших стандартную терапию. Показано, что хирургическое лечение пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2 типа в сочетании с применением препарата Актовегин позволяет стабилизировать течение раневого процесса и нормализовать сроки всех его фаз. Применение препарата Актовегин в комплексном лечении больных с различными формами СДС позволяет достоверно улучшить уровень микроциркуляции по данным определения транскутанного напряжения кислорода.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2011 г. число больных сахарным диабетом (СД) в мире составило 360 млн человек. Повсеместно наблюдается тенденция роста ко-

личества больных с синдромом диабетической стопы (СДС), доля которых составляет 4–10% в России и 3–8% в США от числа всех больных СД. Развитие СДС приводит к ранней инвалидизации и летальности. Несмотря на успе-

хи развития современной медицины, по-прежнему 50–70% всех ампутаций нижних конечностей выполняется у больных СД, лишь 10–15% пациентов после высоких ампутаций сохраняют подвижность и активность в пределах собственного дома. Летальность от гнойных осложнений при СДС составляет от 6 до 22% [1, 2, 3]. Гнойные осложнения СДС включают в себя: гнойно-некротические раны, флегмоны подошвенных пространств, гнойные остеоартриты, сухие и влажные гангрены пальцев, дистальных и проксимальных отделов стопы. Общепринятым лечением является оперативное вмешательство в области поражения, в частности вскрытие флегмон, вскрытие и ревизия подошвенных пространств стопы, ампутации пальцев, малые ампутации стопы. Патогенез СДС включает типичные для диабета микро- и макроангиопатию, остео- и нейропатию, на фоне которых при присоедине-



нии инфекции развиваются гнойно-некротические поражения нижних конечностей, требующие оперативного вмешательства. В большинстве случаев центральную роль в развитии СДС играют нейропатия (70–80%), ишемия (5–12%), деформация стопы (63%). Трофические изменения являются следствием процесса адаптационной перестройки эндокринно-метаболического статуса в сторону дезадаптации, прежде всего – повышения симпатoadrenalовой и глюкокортикоидной активности углеводного и липидного обменов, угнетения естественной резистентности организма и различных дефектов иммунного ответа [4, 5].

По данным современной литературы, нейропатия является пусковым механизмом в формировании симптомокомплекса диабетической стопы. В основе развития диабетической нейропатии лежит метаболический механизм, который заключается в активации так называемого полиолового шунта, вследствие чего повышается синтез сорбитола из глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы в леммитах. Из сорбитола под влиянием сорбитолдегидрогеназы образуется фруктоза. Активность альдозоредуктазы не зависит от инсулина и не насыщается при гипергликемии. В норме до 1–2% внутриклеточной глюкозы превращается в сорбитол, в то время как в условиях гипергликемии конвертация возрастает в 7–10 раз. Гипергликемия ведет к снижению активности протеинкиназы С (ПК-С), участвующей в синтезе эндотелийрелаксирующего фактора, и ингибирует образование эндогенного оксида азота.

Таким образом, страдает интраневральный кровоток, возникает состояние хронической ишемии нерва и снижение скорости проведения афферентных и эфферентных импульсов по нервным волокнам [6, 7]. Данным механизмом определяются первые функциональные расстройства периферической нервной системы в ответ

на гипергликемию – хроническая симметричная прогрессирующая периферическая нейропатия, проявляющаяся сенсорными, моторными и автономными нарушениями. Сенсорная нейропатия приводит к снижению болевой, тактильной, термической, вибрационной и проприорецептивной чувствительности [4, 5, 7]. Дегенеративные изменения в двигательных нервах приводят к атрофии мышц и дисбалансу между сгибательными и разгибательными мышцами стопы, результатом чего является опускание свода стопы, «клювовидная» деформация пальцев и выступание головок метатарзальных костей [8, 9]. Периферическая и автономная нервная система, в свою очередь, определяют состояние микроциркуляции и осуществляют ее регуляцию. Факторами, способствующими развитию диабетической микроангиопатии, являются генетическая предрасположенность, длительность СД, гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и гипертония [8, 9, 10]. Патологической основой поражения сосудов при СД являются повреждения эндотелия и субэндотелия. Важным патогенетическим звеном в развитии диабетической микро- и макроангиопатии являются гликозилирование и полиоловый путь окисления глюкозы [11, 12]. В результате этих процессов в просвете сосудов происходит перекрестное связывание белков плазмы с матричными белками (в том числе с коллагеновыми) стенки сосудов посредством конечных продуктов выраженного гликозилирования. Избыточное накопление продуктов сдвигает равновесие гемостаза в сторону гиперкоагуляции и усиливает пролиферацию клеток сосудистой интимы и адвентиции. Поражение микрососудистого русла при диабете сочетается с изменением гемореологических свойств крови: изменением вязкости крови, гиперфибриногенемией, гиперагрегацией тромбоцитов и эритроцитов [6, 13]. Нарушение

С учетом распространенности поражений магистральных сосудов нижних конечностей у больных СД 2 типа на первый план выходит проблема фармакологической коррекции ишемии и тканевой гипоксии, а именно: применение препаратов, активизирующих метаболизм в тканях, улучшающих их трофику и стимулирующих процессы регенерации.

микроциркуляции обуславливает возникновение гипоксии тканей, что в сочетании с хронической гипергликемией способствует утолщению базальной мембраны капилляров, изменению ее проницаемости и, следовательно, ведет к развитию микроангиопатии [7, 10, 13, 14]. Структурные и функциональные изменения микрососудов, нарушение их проницаемости, изменение числа функционирующих капилляров, а также изменение агрегатного состояния крови, развивающиеся при диабетической микроангиопатии, ведут к изменению перфузии микроциркуляторного русла кровью. Одними из ранних признаков нарушения микроциркуляции являются локальный спазм артериоларных и расширение веноулярных сосудов, замедление скорости капиллярного кровотока и появление пристеночной адгезии лейкоцитов. Совокупность расстройств всех компонентов системы микроциркуляции, включая ишемическое поражение тканей и нарушение метаболизма клеток, ведет к полной декомпенсации микроциркуляции, развитию стаза и выключению локусов микроциркуляторного русла, развитию глубоких трофических нарушений в тканях и появлению трофических язв [15]. При развитии нарушений микроциркуляции особенно важна сохранность механизма селективного распреде-



ления потоков крови между сетью нутритивных микрососудов и путями шунтирующего кровотока [16]. Снижение интенсивности капиллярного кровотока приводит к нарастающей гипоксии тканей, следовательно, в первую очередь страдает нутритивная часть системы микроциркуляции, которая непосредственно обслуживает специфический обмен веществ в клеточном (паренхиматозном) компартменте. При возникновении у больных СД локального очага нарушения микроциркуляции обычно возникает порочный круг, усугубляющий развитие патологического процесса [17].

Трофические изменения в тканях при СД обусловлены нарушением морфологического состояния и нейрорегуляции микрососудистого русла, то есть возникновением микроангиопатии, последствия которой реализуются через два основных патогенетических механизма. При первом градиент гидростатического давления капиллярной сети определяется балансом между пре- и посткапиллярами, прекапилляры находятся под нейрогенным контролем, потеря которого ведет к сужению прекапилляров и нарушению гидростатического давления. Это, в свою очередь, ведет к нарушению фильтрации жидкости и питательных веществ. При втором механизме автономная нейропатия ведет к паралитическому расширению шунтов

между артериолами и венами и значительному повышению кровотока в них. Артериоло-венные шунты особенно хорошо развиты на нижних конечностях. Они проходят параллельно микроциркуляторной сети, но никак не влияют на тканевое жизнеобеспечение. При повышении кровотока в них происходит сброс артериализированной крови, богатой кислородом, в венозную систему, минуя капиллярную сеть. Таким образом, уменьшается объем циркулирующей крови в микроциркуляторном русле, и поэтому у больных периферической нейропатией обнаруживается сравнительно высокое парциальное давление кислорода в венозной крови.

В лечении больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей первостепенное значение должно придаваться коррекции гипергликемии [17, 18]. С учетом распространенности поражений магистральных сосудов нижних конечностей у больных СД 2 типа на первый план выходит проблема фармакологической коррекции ишемии и тканевой гипоксии, а именно: применение препаратов, активизирующих метаболизм в тканях, улучшающих их трофику и стимулирующих процессы регенерации. К числу таких лекарственных средств относится Актовегин – высокоочищенный гемодиализат крови телят, получаемый методом ультрафильтрации. Препарат содержит физиологические компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, электролиты. Механизм действия Актовегина заключается в улучшении аэробного обмена за счет повышения поступления в ткани кислорода и глюкозы и их утилизации. Это ведет к стимуляции образования аденозинтрифосфата, нормализации энергетического метаболизма в условиях его недостаточности, улучшению обмена веществ и функционирования клеток [17, 19]. Активные компоненты

препарата оказывают также инсулиноподобное действие. Накопленный опыт применения Актовегина у лиц, страдающих СД, свидетельствует, что на фоне его использования существенно замедляется прогрессирование диабетической ангио- и полинейропатии. В связи с вышеизложенным нами было проведено исследование Актовегина с целью определения эффективности препарата у пациентов с СДС, подвергнутых хирургическому вмешательству.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексного лечения 425 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии МБУЗ «Видновская районная клиническая больница» в период с 2007 по 2012 г.; оценивалось влияние препарата Актовегин на микроциркуляторный кровоток у этой категории больных в послеоперационном периоде. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 2 г в сутки в виде 10- или 20%-ного раствора в течение 10–20 дней, затем переходили на пероральный прием Актовегина в дозе 1–2 таблетки (200–400 мг) 3 раза в сутки в течение 1–1,5 месяцев. Основную группу составили 255 пациентов, лечение которых дополнялось внутривенным введением Актовегина. В контрольную группу были включены 170 пациентов со сходным течением СД, находившихся в том же отделении, в тот же период времени, получавших стандартную терапию без использования Актовегина. В обеих исследуемых группах длительность заболевания СД составила более 10 лет, средний возраст больных основной и контрольной групп составил $56,5 \pm 9,2$ и $58,3 \pm 7,7$ года соответственно. При поступлении в стационар у 73,1% пациентов основной и у 58,5% больных контрольной групп отмечена декомпенсация СД, течение заболева-

Актовегин – высокоочищенный гемодиализат крови телят, получаемый методом ультрафильтрации.

Накопленный опыт применения Актовегина у лиц, страдающих СД, свидетельствует, что на фоне его использования существенно замедляется прогрессирование диабетической ангио- и полинейропатии.



ния расценивалось как тяжелое. Пациенты обеих групп имели сочетание поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний, в основном преобладали ишемическая болезнь сердца (67,3% в основной и 62,4% в контрольной группах), постинфарктный кардиосклероз (36,8 и 37,2% соответственно), артериальная гипертония 3-й степени (59,9 и 61,3% соответственно). Пациенты обеих групп имели различные формы гнойно-некротических поражений стопы, а именно: гангрены, гнойно-некротические раны, флегмоны и их сочетания, при этом поражения захватывали несколько анатомических образований стопы. Всем больным было проведено хирургическое лечение в объеме малых операций на стопе (некрэктомия, вскрытие флегмон подоплашвенных пространств, передняя резекция стопы с фасциотомией и тендэктомией, ампутации пальцев). При выборе тактики лечения и объема хирургического вмешательства важную роль играла форма СДС. При обследовании выявлено, что в обеих группах преобладали больные с нейропатической формой СДС: 40,4% – в основной и 43,5% – в контрольной группах. Хирургическое лечение пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы было направлено на купирование гнойно-воспалительного процесса и сохранение опорной функции конечности. Стандартное консервативное лечение включало проведение интенсивной инсулинотерапии, антибактериальной терапии, введение низкомолекулярных гепаринов, разгрузку пораженной конечности; местно применялись перевязочные средства. Больные были обследованы до начала курса лечения и после его завершения. Показателем, свидетельствующим о нарушении трофики тканей у больных СДС с гнойно-некротическими поражениями стопы, является уровень транскутанного напряжения кислорода (ТсрО₂). Для проведения

Таблица 1. Динамика системных изменений тканей стопы в зависимости от формы синдрома диабетической стопы (СДС) и проводимого лечения (сутки с момента операции)

Группы больных		Исчезновение отека	Исчезновение температурной реакции	Исчезновение гиперемии	Исчезновение инфильтрации краев раны
Основная группа (n = 255)	НСДС (n = 103)	3,6 ± 0,4*	2,8 ± 0,3*	1,4 ± 0,4*	3,8 ± 0,3*
	НИСДС (n = 94)	4,3 ± 0,3*	3,9 ± 0,4*	2,7 ± 0,3*	4,6 ± 0,5*
	ИСДС (n = 58)	9,5 ± 0,4*	7,7 ± 0,3*	5,8 ± 0,6*	8,4 ± 0,7*
Контрольная группа (n = 170)	НСДС (n = 74)	6,4 ± 0,3	4,6 ± 0,8	4,4 ± 0,7	6,2 ± 0,4
	НИСДС (n = 66)	8,7 ± 0,4	9,4 ± 0,6	6,4 ± 0,5	8,6 ± 0,7
	ИСДС (n = 30)	10,4 ± 0,8	13,7 ± 1,1	7,6 ± 0,5	14,4 ± 0,8

НСДС – нейропатическая форма СДС, НИСДС – нейроишемическая форма СДС, ИСДС – ишемическая форма СДС.

* p < 0,05 при сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 2. Сроки появления грануляций и краевой эпителизации ран в зависимости от проводимого лечения и формы синдрома диабетической стопы (СДС) (сутки с момента операции)

Группы больных		Появление грануляций	Начало эпителизации
Основная группа (n = 255)	НСДС (n = 103)	3,7 ± 0,4*	8,3 ± 0,5*
	НИСДС (n = 94)	4,3 ± 0,3*	9,4 ± 0,2*
	ИСДС (n = 58)	12,7 ± 1,4*	18,6 ± 1,8*
Контрольная группа (n = 170)	НСДС (n = 74)	9,1 ± 0,2	11,5 ± 0,3
	НИСДС (n = 66)	12,5 ± 0,7	13,4 ± 0,6
	ИСДС (n = 30)	19,3 ± 1,1	23,7 ± 2,3

НСДС – нейропатическая форма СДС, НИСДС – нейроишемическая форма СДС, ИСДС – ишемическая форма СДС.

* p < 0,05 при сравнении со значениями контрольной группы.

транскутанной полярографии использовался монитор ТСМ-400 фирмы Radiometer (Дания).

Результаты и их обсуждение

Большинство больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС были оперированы в первые 3 суток с момента поступления в стационар (58,3 и 59,8% в основной и контрольной группах соответственно). Наиболее часто больным проводили следующие оперативные вмешательства: ампутации пальцев (27,6% в основной и 29,7% в контрольной

группах), трансметатарзальные резекции стопы (26,2% в основной и 28,9% в контрольной группах) и некрэктомии (19,3% в основной и 24,1% в контрольной группах) в сочетании с фасциотомией и тендэктомией (34,3% в основной и 37,4% в контрольной группах). Клиническую эффективность проводимого послеоперационного лечения ран у больных с СДС оценивали по следующим параметрам: уменьшение отека в области послеоперационной раны, температурная реакция, гиперемия окружающих тканей, ин-

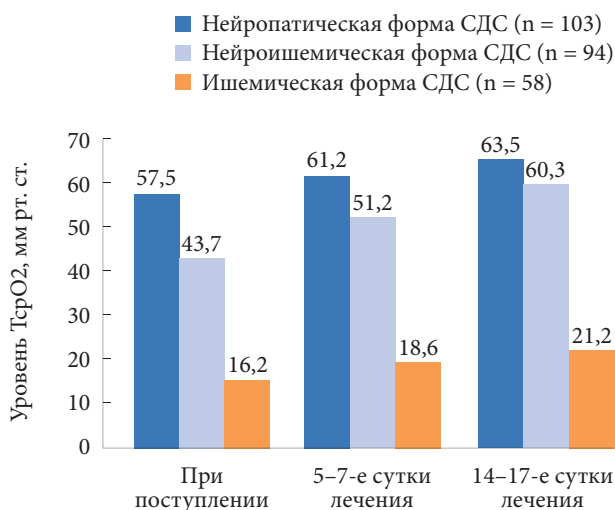


Рис. 1. Динамика изменения уровня ТспО₂ у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) после выполнения «малых» операций на стопе при использовании Актовегина (основная группа)

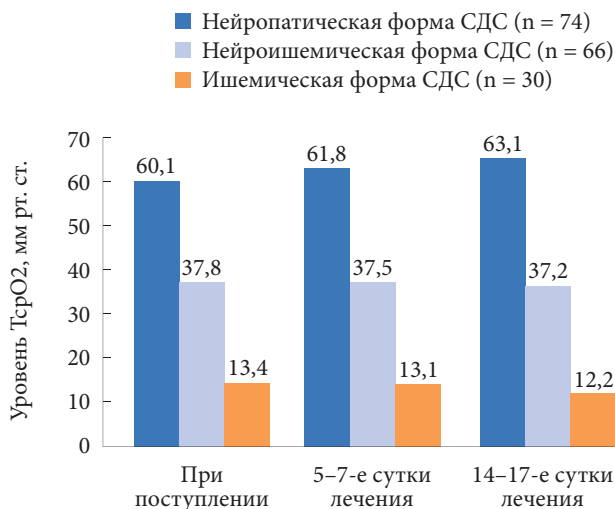


Рис. 2. Динамика изменения уровня ТспО₂ у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) после выполнения «малых» операций на стопе при стандартном лечении (контрольная группа)

фильтрация краев раны (табл. 1). Данные таблицы 1 демонстрируют, что применение в послеоперационном периоде Актовегина способствует вне зависимости от формы СДС более быстрому исчезновению отека стопы (3-9-е сутки в основной группе, 6-10-е – в контрольной), уменьшению ло-

кальной гиперемии стопы (1-5-е сутки в основной группе, 4-7-е – в контрольной), исчезновению инфильтрации краев раны (4-8-е сутки в основной группе, 6-14-е – в контрольной).

Скорость заживления послеоперационных ран оценивали по срокам появления грануляций и начала эпителизации (табл. 2). Данные таблицы 2 отражают ускорение процессов репарации ран у больных основной группы. Так, появление грануляционной ткани в ране происходило у них в зависимости от формы СДС на 3-12-е сутки с момента оперативного вмешательства, а у пациентов контрольной группы – на 9-19-е сутки; эпителизация начиналась в основной группе на 8-19-е сутки, а в контрольной – на 11-23-е.

В среднем на 3-4-е сутки от начала введения препарата Актовегин 91% пациентов основной группы отмечали снижение выраженности болевого синдрома в нижних конечностях, объективное уменьшение отека, локальное потепление конечности, особенно у пациентов с нейроишемической и ишемической формами СДС.

Изменения уровня ТспО₂ у больных с различными формами СДС в основной (при применении Актовегина) и контрольной группах представлены на рисунках 1 и 2. При поступлении у пациентов с нейропатической формой СДС выявлено незначительное уменьшение уровня кислородного насыщения тканей стопы, который составил $57,5 \pm 5,1$ мм рт. ст. в основной и $60,1 \pm 3,7$ мм рт. ст. в контрольной группах. У пациентов с ишемической формой СДС отмечено резкое снижение уровня насыщения тканей кислородом: $16,2 \pm 0,7$ и $13,4 \pm 1,3$ мм рт. ст. в основной и контрольной группах соответственно. У больных с нейроишемической формой СДС исходные показатели составили в указанных группах $43,7 \pm 2,8$ и $37,8 \pm 3,4$ мм рт. ст. соответственно. Очевидно, что нарушение микроциркуляции

более выражено при ишемической форме СДС.

При применении Актовегина в послеоперационном периоде у пациентов с нейропатической формой СДС уже на 5-7-е сутки лечения отмечено значительное повышение уровня ТспО₂, составившего $61,2 \pm 6,7$ мм рт. ст. У больных с нейроишемической формой СДС наблюдался более медленный прирост ТспО₂ (достигал нормальных значений только к 14-м суткам с момента начала лечения). У пациентов с ишемической формой СДС, несмотря на проводимое лечение, уровень ТспО₂ оставался низким, находясь на субкритических значениях ($21,2 \pm 3,1$ мм рт. ст.), что требует добавления к проводимой комплексной терапии препаратов из группы простагландинов. При исследовании динамики уровня кислородного насыщения тканей у больных, получавших стандартную терапию, показатель ТспО₂ у больных с нейропатической и нейроишемической формами СДС в ходе лечения практически не отличался от исходного уровня, зарегистрированного при поступлении в стационар ($63,1 \pm 4,1$ и $37,2 \pm 5,2$ мм рт. ст. соответственно), а при ишемической форме СДС уровень ТспО₂ не только не увеличивался, но даже имел тенденцию к снижению. Следует также отметить, что применение препарата Актовегин не сопровождалось развитием побочных явлений.

Заключение

Применение препарата Актовегин в комплексном лечении больных с различными формами СДС позволяет достоверно улучшать уровень микроциркуляции по данным определения транскутанного напряжения кислорода. Хирургическое лечение пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей на фоне СД 2 типа в сочетании с применением препарата Актовегин позволяет стабилизировать течение раневого процесса и нормализовать сроки всех его фаз. ☼

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

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

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови теллят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



Литература

И.В. КУЗНЕЦОВА, В.Б. МЫЧКА, М.Ю. КИРИЛЛОВА, Н.А. ВОЙЧЕНКО, Р.Г. ОГАНОВ

Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний?

1. *Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 3. P. 321–333.
2. *International Diabetes Federation.* The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf. Accessed 2 February 2006.
3. *Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome // *Lancet*. 2005. Vol. 365. № 9468. P. 1415–1428.
4. *Hu G.; DECODE Study Group.* Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. № 5. P. 608–617.
5. *Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 6. P. 523–534.
6. *Staessen J.A., Li Y., Thijs L. et al.* Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials // *Hypertens. Res.* 2005. Vol. 28. № 5. P. 385–407.
7. *Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.
8. *Reckelhoff J.F.* Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004. № 139. P. 13–19.
9. *Struthers A.D., MacDonald T.M.* Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention // *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 61. № 4. P. 663–670.
10. *Shapiro Y., Boaz M., Matas Z. et al.* The association between the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial stiffness in young healthy subjects // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008. Vol. 68. № 4. P. 510–512.
11. *Schmidt B.M., Schmieder R.E.* Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16. № 1. P. 80–86.
12. *Mahmud A., Feely J.* Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2005. Vol. 18. № 1. P. 50–55.
13. *Mosca L., Appel L.J., Benjamin E.J. et al.* Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women // *Circulation*. 2004. Vol. 109. № 5. P. 672–693.
14. *Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361. № 9364. P. 1149–1158.
15. *Walsh J.M., Pignone M.* Drug treatment of hyperlipidemia in women // *JAMA*. 2004. Vol. 291. № 18. P. 2243–2252.
16. *Hodis H.N., Mack W.J.* Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective // *Menopause*. 2007. Vol. 14. № 5. P. 944–957.
17. *Lee I.M., Cook N.R., Gaziano J.M. et al.* Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2005. Vol. 294. № 1. P. 56–65.
18. *Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 16. P. 1685–1697.
19. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA*. 2003. Vol. 289. № 19. P. 2560–2572.
20. *Wong N.D., Pio J.R., Franklin S.S. et al.* Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. № 12. P. 1421–1426.
21. *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee.* 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. № 6. P. 1011–1053.
22. *Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.
23. *Tang W.H., Vagelos R.H., Yee Y.G. et al.* Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. № 1. P. 70–78.
24. *Rajagopalan S., Duquaine D., King S. et al.* Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis // *Circulation*. 2002. Vol. 105. № 18. P. 2212–2216.
25. *Pitt B., Remme W., Zannad F. et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 14. P. 1309–1321.
26. *Kasama S., Toyama T., Kumakura H. et al.* Spironolactone improves cardiac sympathetic nerve activity and symptoms in patients with congestive heart failure // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43. № 10. P. 1279–1285.
27. *Ahokas R.A., Warrington K.J., Gerling I.C. et al.* Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: a neuroendocrine-immune interface // *Circ. Res.* 2003. Vol. 93. № 10. P. e124–e135.
28. *White W.B., Duprez D., St Hillaire R. et al.* Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. № 5. P. 1021–1026.
29. *Rosano G.M., Vitale C., Silvestri A. et al.* Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 997. P. 351–357.
30. *Patel S.M., Ratcliffe S.J., Reilly M.P. et al.* Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 12. P. 4776–4784.
31. *Hsia J., Langer R.D., Manson J.E. et al.* Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 3. P. 357–365.
32. *Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J.* Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2006. Vol. 15. № 1. P. 35–44.



Литература

33. *Alexandersen P., Tankó L.B., Bagger Y.Z. et al.* The long-term impact of 2-3 years of hormone replacement therapy on cardiovascular mortality and atherosclerosis in healthy women // *Climacteric*. 2006. Vol. 9. № 2. P. 108–118.
34. *Grady D., Herrington D., Bittner V. et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 1. P. 49–57.
35. *Phillips L.S., Langer R.D.* Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. № 3. P. 558–566.
36. *Pines A., Sturdee D.W., Birkhäuser M.; International Menopause Society.* More data on hormone therapy and coronary artery disease: comments on recent publications from the WHI and Nurses' Study // *Climacteric*. 2006. Vol. 9. № 2. P. 75–76.
37. *Salpeter S.R., Walsh J.M., Greyber E. et al.* Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* 2006. Vol. 21. № 4. P. 363–366.
38. *Salpeter S.R., Walsh J.M., Greyber E. et al.* Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* 2004. Vol. 19. № 7. P. 791–804.
39. *Koh K.K.* Can a healthy endothelium influence the cardiovascular effects of hormone replacement therapy? // *Int. J. Cardiol.* 2003. Vol. 87. № 1. P. 1–8.
40. *Sitruk-Ware R.* Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone // *Climacteric*. 2005. Vol. 8. Suppl. 3. P. 4–12.
41. *Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M. et al.* Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial // *Menopause*. 2005. Vol. 12. № 6. P. 716–727.
42. *Preston R.A., White W.B., Pitt B. et al.* Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women // *Am. J. Hypertens.* 2005. Vol. 18. № 6. P. 797–804.
43. *White W.B., Pitt B., Preston R.A. et al.* Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 13. P. 1979–1984.
44. *Dinger J., Assmann A.* The safety of continuous combined HRT under real life conditions: results from the EURAS HRT study // 8th Congress Eur. Soc. Gynecol. 2009.
45. *Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al.* Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study // *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. № 4. P. 813–818.
46. *Ludwig D.S.* Childhood obesity – the shape of things to come // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 23. P. 2325–2327.
47. *Вотчал Б.Е.* Очерки клинической фармакологии. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1963. С. 89.

Н.А. ПЕТУНИНА, Э.Р. ХАСАНОВА

Препараты сульфонилмочевины в современных алгоритмах ведения больных сахарным диабетом 2 типа

1. *Reaven G.M.* The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease // *Metabolism*. 1992. Vol. 41. № 5. Suppl. 1. P. 16–19.
2. *Hsueh W.A., Law R.E.* Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes // *Am. J. Med.* 1998. Vol. 105. № 1A. P. 4S–14S.
3. *Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., Fuller J.H. et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. Suppl. 2. P. S14–S21.
4. *Budoff M.J.* Not all diabetics are created equal (in cardiovascular risk) // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. № 18. P. 2193–2194.
5. *O'Brien R.C., Luo M.* The effects of glimepiride and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro // *Metabolism*. 1997. Vol. 46. № 12. Suppl. 1. P. 22–25.
6. *Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y. et al.* The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 2. P. 233–240.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
8. *Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995. Vol. 28. № 2. P. 103–117.
9. *Kahn S.E., Zimman B., Lachin J.M. et al.* Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 5. P. 845–851.
10. *ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
11. *Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E.; PROactive Study investigators.* Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10) // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 155. № 4. P. 712–717.
12. *Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 25. P. 2643–2653.
13. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.

С.В. НЕДОГОДА, А.А. ЛЕДЯЕВА, Е.В. ЧУМАЧОК, В.В. ЦОМА, Г.Г. МАЗИНА, А.С. САЛАСЮК, И.Н. БАРЫКИНА
Сравнительная эффективность ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

1. *Nakamura T., Kawachi K., Saito Y. et al.* Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension // *Int. Heart J.* 2009. Vol. 50. № 4. P. 501–512.
2. *Sharma A.M., Pischon T., Engeli S. et al.* Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? // *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. № 4. P. 667–674.
3. *Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al.* Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1281–1286.



Литература

14. Gaede P., Valentine W.J., Palmer A.J. et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1510–1515.
15. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
16. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
17. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9681. P. 2125–2135.
18. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
19. Суркова Е.В. 21-й Конгресс Международной диабетической федерации, 4–8 декабря 2011 г., Дубай // *Сахарный диабет*. 2011. № 4. С. 121–122.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета типа 2» // *Сахарный диабет*. 2011. № 1. С. 95–105.
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск) // *Сахарный диабет*. Приложение. 2011. № 3.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при СД 2 типа (клинические рекомендации) // *Сахарный диабет*. 2010. Спецвыпуск. С. 9–16.
23. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 9. P. 541–549.
24. Hermann L.S., Scherstén B., Bitzén P.O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study // *Diabetes Care*. 1994. Vol. 17. № 10. P. 1100–1109.
25. Tosi F., Muggeo M., Brun E. et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study // *Metabolism*. 2003. Vol. 52. № 7. P. 862–867.
26. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
27. Ghosh S., Standen N.B., Galíñanes M. Evidence for mitochondrial K⁺ ATP channels as effectors of human myocardial preconditioning // *Cardiovasc. Res.* 2000. Vol. 45. № 4. P. 934–940.
28. Tomai F., Crea F., Gaspardone A. et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker // *Circulation*. 1994. Vol. 90. № 2. P. 700–705.
29. Gribble F.M., Tucker S.J., Seino S. et al. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels // *Diabetes*. 1998. Vol. 47. № 9. P. 1412–1418.
30. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. 1986. Vol. 74. № 5. P. 1124–1136.
31. Fralix T.A., Steenbergen C., London R.E. et al. Glibenclamide does not abolish the protective effect of preconditioning on stunning in the isolated perfused rat heart // *Cardiovasc. Res.* 1993. Vol. 27. № 4. P. 630–637.
32. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A. et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LANGENDREER Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2003. Vol. 111. № 6. P. 344–350.
33. Arruda-Olson A.M., Patch R.K. 3rd, Leibson C.L. et al. Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction // *Mayo Clin. Proc.* 2009. Vol. 84. № 1. P. 28–33.
34. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C. et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 6. P. 1224–1229.
35. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 19. P. 2070–2080.
36. Зилов А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л. Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секретагогами: систематический обзор // *Сахарный диабет*. 2010. № 2. С. 100–104.
37. Koltai M.Z., Aranyi Z., Ballagi-Podány G. et al. The role of hypoglycemic sulphonylureas in arrhythmias contributing to the mortality in acute myocardial ischemia // *Acta Physiol. Hung.* 1990. Vol. 75. Suppl. P. 175–176.
38. Lomuscio A., Vergani D., Marano L. et al. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* 1994. Vol. 5. № 9. P. 767–771.
39. Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J. et al. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. № 4. P. 637–640.
40. Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.
41. Inagaki N., Gono T., Clement J.P. et al. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels // *Neuron*. 1996. Vol. 16. № 5. P. 1011–1017.
42. Clauson P., Karlander S., Steen L. et al. Daytime glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up // *Diabet. Med.* 1996. Vol. 13. № 5. P. 471–477.
43. Chow C.C., Tsang L.W., Sorensen J.P. et al. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 3. P. 307–314.
44. Wright A.D., Cull C.A. et al. Efficacy of early addition of metformin to sulphonylurea in 614 patients // *Diabetic Med.* 1996. Vol. 13. Suppl. 7. P. A15.



Литература

45. Tosi F., Muggeo M., Brun E. et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study // *Metabolism*. 2003. Vol. 52. № 7. P. 862–867.
46. Iwamoto Y., Kosaka K., Kuzuya T. et al. Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone // *Diabet. Med*. 1996. Vol. 13. № 4. P. 365–370.
47. Kaku K., Rasmussen M.F., Clauson P. et al. Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab*. 2010. Vol. 12. № 4. P. 341–347.
48. Gutniak M.K., Juntti-Berggren L., Hellström P.M. et al. Glucagon-like peptide I enhances the insulinotropic effect of glibenclamide in NIDDM patients and in the perfused rat pancreas // *Diabetes Care*. 1996. Vol. 19. № 8. P. 857–863.
49. Chacra A.R., Tan G.H., Apanovitch A. et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Int. J. Clin. Pract*. 2009. Vol. 63. № 9. P. 1395–1406.
50. Serra D., He Y.L., Bullock J. et al. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin, glyburide and pioglitazone in patients with type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2008. Vol. 46. № 7. P. 349–364.
51. Кармалита Е.Е. Потребление гипогликемизирующих препаратов в Украине (анализ рынка аптечных продаж) // *Украинский медицинский журнал*. 2007. № 5. С. IX–X.
8. Seino S. ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies // *Annu. Rev. Physiol*. 1999. Vol. 61. P. 337–362.
9. Shi N.Q., Ye B., Makielski J.C. Function and distribution of the SUR isoforms and splice variants // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2005. Vol. 39. № 1. P. 51–60.
10. Proks P., Lippiat J.D. Membrane ion channels and diabetes // *Curr. Pharm. Des*. 2006. Vol. 12. № 4. P. 485–501.
11. Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W. et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulphonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // *Science*. 1995. Vol. 268. № 5209. P. 423–426.
12. Proks P., Reimann F., Green N. et al. Sulphonylurea stimulation of insulin secretion // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. Suppl. 3. P. S368–S376.
13. Zingman L.V., Hodgson D.M., Bienengraeber M. et al. Tandem function of nucleotide binding domains confers competence to sulphonylurea receptor in gating ATP-sensitive K⁺ channels // *J. Biol. Chem*. 2002. Vol. 277. № 16. P. 14206–14210.
14. Ardehali H., O'Rourke B. Mitochondrial K(ATP) channels in cell survival and death // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2005. Vol. 39. № 1. P. 7–16.
15. Ogawa K., Ikewaki K., Taniguchi I. et al. Mitiglinide, a novel oral hypoglycemic agent, preserves the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in isolated perfused rat hearts // *Int. Heart J*. 2007. Vol. 48. № 3. P. 337–345.
16. Quast U., Stephan D., Bieger S. et al. The impact of ATP-sensitive K⁺ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. Suppl. 3. P. S156–S164.
17. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F. et al. Glimepiride, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 25. P. 3111–3116.
18. Thisted H., Johnsen S.P., Rungby J. Sulphonylureas and the risk of myocardial infarction // *Metabolism*. 2006. Vol. 55. № 5. Suppl. 1. P. S16–S19.
19. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest*. 2001. Vol. 108. № 8. P. 1167–1174.
20. Sukhodub A., Jovanović S., Du Q. et al. AMP-activated protein kinase mediates preconditioning in cardiomyocytes by regulating activity and trafficking of sarcolemmal ATP-sensitive K(+) channels // *J. Cell. Physiol*. 2007. Vol. 210. № 1. P. 224–236.
21. Steinberg G.R., Kemp B.E. AM PK in Health and Disease // *Physiol. Rev*. 2009. Vol. 89. № 3. P. 1025–1078.
22. Boyle J.G. The effect of metformin on vascular function and AMP-activated protein kinase activation in type 2 diabetes // MD thesis. University of Glasgow. 2009. <http://theses.gla.ac.uk/1661>.

А.А. АЛЕКСАНДРОВ

«Флорентийская перспектива»: механизмы формирования

1. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
2. Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2006. Vol. 22. № 6. P. 477–482.
3. Matsuo M., Ueda K., Ryder K. et al. The sulphonylurea receptor: an ABC transporter that acts as an ion channel regulator // *ABC proteins* / Ed. by I.B. Holland. Academic Press, 2003. P. 551–576.
4. Inagaki N., Gono T., Clement J. P. 4th et al. Reconstitution of IKAT P: an inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor // *Science*. 1995. Vol. 270. № 5239. P. 1166–1170.
5. Higgins C.F. ABC transporters: from microorganisms to man // *Annu. Rev. Cell Biol*. 1992. Vol. 8. P. 67–113.
6. Ardehali H., Chen Z., Ko Y. et al. Multiprotein complex containing succinate dehydrogenase confers mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2004. Vol. 101. № 32. P. 11880–11885.
7. Ardehali H., O'Rourke B., Marbán E. Cardioprotective role of the mitochondrial ATP-binding cassette protein 1 // *Circ. Res*. 2005. Vol. 97. № 8. P. 740–742.

Е.В. ПЕКАРЕВА

Положительные эффекты гликлазида МВ в терапии сахарного диабета 2 типа

1. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
2. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. № 1. P. 3–19.
3. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M. et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest*. 1999. Vol. 104. № 6. P. 787–794.



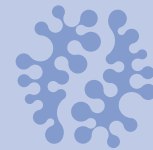
Литература

4. *Prentki M., Nolan C.J.* Islet beta cell failure in type 2 diabetes // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. № 7. P. 1802–1812.
5. *Rahier J., Guiot Y., Goebbels R.M. et al.* Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. Suppl. 4. P. 32–42.
6. *Donath M.Y., Böni-Schnetzler M., Ellingsgaard H. et al.* Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes // *Physiology (Bethesda)*. 2009. Vol. 24. P. 325–331.
7. *Robertson R.P., Harmon J., Tran P.O. et al.* Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. Suppl. 1. P. S119–S124.
8. *De Fronzo R.A.* Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes // *Diabet. Rev.* 1997. Vol. 5. № 3. P. 177–269.
9. *Tusie Luna M.T.* Genes and type 2 diabetes mellitus // *Arch. Med. Res.* 2005. Vol. 36. № 3. P. 210–222.
10. *Krauss S., Zhang C.Y., Scorrano L. et al.* Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. № 12. P. 1831–1842.
11. *Ritzel R.A., Hansen J.B., Veldhuis J.D. et al.* Induction of beta-cell rest by a Kir6.2/SUR1-selective K(ATP)-channel opener preserves beta-cell insulin stores and insulin secretion in human islets cultured at high (11 mM) glucose // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 2. P. 795–805.
12. *Tomás E., Lin Y.S., Dagher Z. et al.* Hyperglycemia and insulin resistance: possible mechanisms // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 967. P. 43–51.
13. *Kahn S.E., Zraika S., Utzschneider K.M. et al.* The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 6. P. 1003–1012.
14. *Krentz A.J., Bailey C.J.* Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. 2005. Vol. 65. № 3. P. 385–411.
15. *Gier B., Krippel-Drews P., Sheiko T. et al.* Suppression of KATP channel activity protects murine pancreatic beta-cells against oxidative stress // *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119. № 11. P. 3246–3256.
16. *Chen L.L., Yu F., Zeng T.S. et al.* Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 659. № 2–3. P. 296–301.
17. *Drzewoski J., Zurawska-Klis M.* Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 10. P. 1921–1926.
18. *Ritzel R.A., Butler A.E., Rizza R.A. et al.* Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 3. P. 717–718.
19. *Owens D.R., Cozma L.S., Luzio S.D.* Early-phase prandial insulin secretion: its role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its modulation by repaglinide // *Diabetes Nutr. Metab.* 2002. Vol. 15. Suppl. 6. P. 19–27.
20. *Wu C.Z., Pei D., Hsieh A.T. et al.* Comparison of insulin sensitivity, glucose sensitivity, and first phase insulin secretion in patients treated with repaglinide or gliclazide // *Arch. Pharm. Res.* 2010. Vol. 33. № 3. P. 411–416.
21. *Zhang H., Bu P., Xie Y.H. et al.* Effect of repaglinide and gliclazide on glycaemic control, early-phase insulin secretion and lipid profiles in newly diagnosed type 2 diabetics // *Chin. Med. J.* 2011. Vol. 124. № 2. P. 172–176.
22. *Leahy J.L., Bonner-Weir S., Weir G.C.* Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion // *Diabetes Care*. 1992. Vol. 15. № 3. P. 442–455.
23. *Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A. et al.* Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. № 5. P. 599–622.
24. *Robertson R.P.* Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 41. P. 42351–42354.
25. *Federici M., Hribal M., Perego L. et al.* High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. № 6. P. 1290–1301.
26. *Efanova I.B., Zaitsev S.V., Zhivotovsky B. et al.* Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic beta-cells. A process dependent on intracellular Ca²⁺ concentration // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. № 50. P. 33501–33507.
27. *Iwakura T., Fujimoto S., Kagimoto S. et al.* Sustained enhancement of Ca²⁺ influx by glibenclamide induces apoptosis in RINm5F cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. Vol. 271. № 2. P. 422–428.
28. *Del Guerra S., Marselli L., Lupi R. et al.* Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets // *J. Diabetes Complications*. 2005. Vol. 19. № 1. P. 60–64.
29. *Maedler K., Carr R.D., Bosco D. et al.* Sulphonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 1. P. 501–506.
30. *Del Guerra S., Grupillo M., Masini M. et al.* Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23. № 3. P. 234–238.
31. *Kimoto K., Suzuki K., Kizaki T. et al.* Gliclazide protects pancreatic beta-cells from damage by hydrogen peroxide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 303. № 1. P. 112–119.
32. *Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H. et al.* Differential effect of sulphonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6 // *Metabolism*. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1038–1045.
33. *O'Brien R.C., Luo M., Balazs N. et al.* In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // *J. Diabetes. Complications*. 2000. Vol. 14. № 4. P. 201–206.
34. *Scott N.A., Jennings P.E., Brown J. et al.* Gliclazide: a general free radical scavenger // *Eur. J. Pharmacol.* 1991. Vol. 208. № 2. P. 175–177.
35. *Avogaro A.* Treating diabetes today with gliclazide MR: a matter of numbers // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. Suppl. 1. P. 14–19.
36. *Jennings P.E.* Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control // *Metabolism*. 2000. Vol. 49. № 10. Suppl. 2. P. 17–20.

А.В. РУДАКОВА

Фармакоэкономические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа ингибитором дипептидилпептидазы-4 линаглиптин

1. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
2. *Stevens R.J., Coleman R.L., Adler A.I. et al.* Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 1. P. 201–207.
3. *Karagiannis T., Paschos P., Paletas K. et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2012. Vol. 344. P. e1369.



Литература

4. *Golightly L.K., Drayna C.C., McDermott M.T.* Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // *Clin. Pharmacokinet.* 2012. Vol. 51. № 8. P. 501–514.
5. *Eliasson M., Lindahl B., Lundberg V. et al.* Diabetes and obesity in Northern Sweden: occurrence and risk factors for stroke and myocardial infarction // *Scand. J. Public Health Suppl.* 2003. Vol. 61. P. 70–77.
6. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2012 г. // www.spboms.ru.
7. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2009 // www.who.int.
8. *Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H. et al.* Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 258–267.
9. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2001.
10. *Barnett A.H., Patel S., Harper R. et al.* Linagliptin monotherapy improves glycaemic control in type 2 diabetes patients for whom metformin therapy is inappropriate // *Diabetologia.* 2010. Vol. 10. № 53. Suppl. 1. P. S327. Abstr. 823.
11. *Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.
12. *Haak T., Meinicke T., Jones R. et al.* Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 6. P. 565–574.
13. *Zammitt N.N., Frier B.M.* Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 12. P. 2948–2961.
14. *Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al.* Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 477–482.
15. *Sadikot S.M., Mogensen C.E.* Risk of coronary artery disease associated with initial sulphonylurea treatment of patients with type 2 diabetes: a matched case-control study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 82. № 3. P. 391–395.
16. *Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K. et al.* Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 3. CD006063.
17. *Nissen S.E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.
18. *Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al.* 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9840. P. 475–483.
19. *Air E.L., Kissela B.M.* Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 12. P. 3131–3140.
20. *Lewin A.J., Arvay L., Liu D. et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to a sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2010. Vol. 53. Suppl. 1. P. S326. Abstr. 821.
21. *Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A. et al.* Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 11. P. 1352–1361.
22. *Gomis R., Espadero R.M., Jones R. et al.* Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 7. P. 653–661.
23. *Singh-Franco D., McLaughlin-Middlekauff J., Elrod S. et al.* The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 8. P. 694–708.

А.С. КОТОВ, Ю.В. ЕЛИСЕЕВ
Современные представления о лечении
диабетической полинейропатии

1. *Балаболкин М.И.* Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. 384 с.
2. *Boulton A.J., Malik R.A.* Diabetic neuropathy // *Med. Clin. North Am.* 1998. Vol. 82. № 4. P. 909–929.
3. *Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A. et al.* Epidemiology of diabetic neuropathy // *Textbook of diabetic neuropathy / Ed. by F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler.* Stuttgart/New York: Thieme, 2003. P. 64–82.
4. *Johnson D.A., Vinik A.I.* Gastrointestinal disturbances // *Therapy for Diabetes Mellitus.* American Diabetes Association, 1998.
5. *Ziegler D.* Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement // *Diabetes Rev.* 1999. Vol. 7. P. 342–357.
6. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology.* 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
7. *Lozeron P., Nahum L., Lacroix C. et al.* Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients // *J. Neurol.* 2002. Vol. 249. № 5. P. 569–575.
8. *Vinik A.I.* New methods to assess diabetic neuropathy for clinical research / 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. American Diabetes Association, 2000.
9. *Waldman S.D.* Diabetic neuropathy: diagnosis and treatment for the pain management specialist // *Curr. Rev. Pain.* 2000. Vol. 4. № 5. P. 383–387.
10. *Apfel S.C.* Diabetic Polyneuropathy // *Diabetes and Endocrinology Clinical Management.* 1999.
11. *Apfel S.C.* Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy // *Am. J. Med.* 1999. Vol. 107. № 2B. P. 34S–42S.
12. *Argoff C.E., Backonja M.M., Belgrade M.J. et al.* Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 4. Suppl. P. S12–S25.
13. *Boulton A.J.M.* Current and emerging treatments for the diabetic neuropathies // *Diabetes Rev.* 1999. Vol. 7. P. 379–386.
14. *O'Brien S.P., Schwedler M., Kerstein M.D.* Peripheral neuropathies in diabetes // *Surg. Clin. North Am.* 1998. Vol. 78. № 3. P. 393–408.
15. *Hokkam E.N.* Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease // *Prim. Care Diabetes.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 219–224.



Литература

16. *Possidente C.J., Tandan R.* A survey of treatment practices in diabetic peripheral neuropathy // *Prim. Care Diabetes*. 2009. Vol. 3. № 4. P. 253–257.
17. *Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al.* Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1998. Vol. 280. № 21. P. 1831–1836.
18. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
19. *Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al.* Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial // *Neurology*. 2004. Vol. 63. № 11. P. 2104–2110.
20. *Bril V., England J., Franklin G.M. et al.* Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Med. Clin. North Am.* 1998. Vol. 82. № 4. P. 909–929.
21. *Bomholt S.F., Mikkelsen J.D., Blackburn-Munro G.* Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain // *Neuropharmacology*. 2005. Vol. 48. № 2. P. 252–263.
22. *Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A. et al.* Carbamazepine for acute and chronic pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. № 1. CD005451.
23. FDA requires boxed warning and risk mitigation strategy for metoclopramide-containing drugs. U.S. Food and Drug Administration. Accessed May 16, 2000.
24. *Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C. et al.* Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity // *Molecules*. 2009. Vol. 14. № 1. P. 329–351.
25. *Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al.* Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2000. Vol. 4. № 3. P. 53–58.
26. *França D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al.* B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 421. № 3. P. 157–164.
27. *Fu Q.G., Carstens E., Stelzer B. et al.* B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat // *Neurosci. Lett.* 1988. Vol. 95. № 1–3. P. 192–197.
28. *Jurna I., Carlsson K.H., Kömen W. et al.* Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol // *Klin. Wochenschr.* 1990. Vol. 68. № 2. P. 129–135.
29. *Rocha-González H.I., Terán-Rosales F., Reyes-García G. et al.* B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2004. Vol. 47. P. 84–87.
30. *Данилов А.Б.* Применение витаминов группы «В» при болях в спине: новые анальгетики? // *РМЖ*. 2008. Т. 16. Спецвыпуск. С. 35–39.
31. *Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al.* High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 10. P. 2164–2170.
32. Информационный бюллетень ВОЗ № 312. Август 2011 г. // www.who.int.
33. *Davis T.M., Stratton I.M., Fox C.J. et al.* U.K. Prospective Diabetes Study 22. Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 9. P. 1435–1441.
34. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
35. *Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al.* Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. № 4. P. 319–320.
36. *Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М. и др.* Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, клиника, диагностика, лечение, прогноз. Часть 1 // www.cito03.ru/recomendaciya/soc_zabolevan/diabet.pdf.
37. *Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al.* Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 9. P. 2064–2071.
38. *Kempler P.* Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. Vol. 3. № 2. P. 84–90.
39. *Vinik A.I., Erbas T.* Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy // *Cleve. Clin. J. Med.* 2001. Vol. 68. № 11. P. 928–930, 932, 934–944.
40. *Jermendy G.* The effectiveness of Milgamma in treatment of diabetic polyneuropathy // *Medicuc Universalis*. 1995. Vol. 15. P. 217–220.
41. *Schmidt J.* Wirksamkeit von Benfotiamin bei diabetischer Neuropathie. Breite Anwendungsbeobachtung unterstreicht Praxisbenefit // *Der Kassenarzt, Helt*. 2002. Vol. 14/15. P. 40–43.
42. *Аметов А.С., Солянова Т.Н.* Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // *РМЖ*. 2009. Т. 17. № 10. С. 687–691.
43. *Какорин С.В., Аблина К.Н., Мкртумян А.М.* Нейротропная терапия диабетической автономной кардионейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. № 3. С. 40–46, 68.
44. *Шилов А.М., Авишалумов А.Ш.* Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении диабетической полиневропатии // *Фарматека*. 2009. № 20. С. 56–61.
45. *Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И. и др.* Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // *Лечащий врач*. 2009. № 1. С. 64–66.

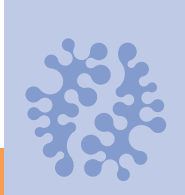
**В.Т. КРИВИХИН, О.С. АМБРОСИМОВА, М.Е. ЕЛИСЕЕВА,
Д.В. КРИВИХИН**
**Применение Актовегина у больных с гнойно-некротическими
осложнениями синдрома диабетической стопы**

Н.А. ЧЕРНИКОВА

Диабетическая автономная нейропатия: проблемы и решения

1. IDF Diabetes Atlas. 5th edition. 2011.
2. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization, 1994. № 844.

1. *Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р.* Диабетическая стопа. М.: Практическая медицина, 2005. 197 с.
2. *Светухин А.М., Земляной А.Б., Истратов В.Г. и др.* Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы // *Хирургия*. 2003. № 3. С. 85–88.



Литература

- Международная рабочая группа по диабетической стопе: Международное соглашение по диабетической стопе. М.: Берг, 2000. 96 с.
- Толстых П.И., Кривихин В.Т., Дуванский В.А. и др. Антиоксиданты и энергия квантовых генераторов в комплексном лечении гнойно-некротических поражений у больных сахарным диабетом // Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв / Под ред. П.И. Толстых, Г.И. Клебанова, М.П. Толстых. М., 2001. С. 138–171.
- Rösen P, Nawroth P.P, King G. et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society // Diabetes Metab. Res. Rev. 2001. Vol. 17. № 3. P. 189–212.
- Vileikyte L., Rubin R.R., Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview // Diabetes Metab. Res. Rev. 2004. Vol. 20. Suppl. 1. P. S13–S18.
- Стешин А.В. Лечение больных с гнойно-некротическими процессами при синдроме диабетической стопы с использованием внутривенного лазерного облучения крови (405 нм): Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 155 с.
- Гостищев В.К., Афанасьев А.Н. Стандарты лечебно-диагностических мероприятий у больных диабетической остеоартропатией и гнойно-некротическими поражениями стоп // Сборник статей конференции «Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии». М., 2001. С. 107–112.
- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. и др. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение: Пособие для врачей. М., 2003. 170 с.
- Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2010. 272 с.
- Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
- Butler A.R., Rhodes P. Chemistry, analysis, and biological roles of S-nitrosothiols // Anal. Biochem. 1997. Vol. 249. № 1. P. 1–9.
- Удовиченко О.В., Токмакова А.Ю. Диабетическая микроангиопатия в генезе синдрома диабетической стопы // Сахарный диабет. 2001. № 2. С. 14–18.
- Kamal K., Powell R.J., Sumpio B.E. The pathobiology of diabetes mellitus: implications for surgeons // J. Am. Coll. Surg. 1996. Vol. 183. № 3. P. 271–289.
- Becker F, Raoux M.H., Brenot R. et al. Predictive value of TcPO2 in chronic severe ischaemia of lower limb // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 1988. Vol. 7. P. 261–271.
- Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии // Физиология человека. 1998. № 6. С. 57–67.
- Толстых П.И., Кривихин В.Т., Луцевич Э.В. Лазерное излучение и антиоксиданты в лечении гнойно-некротических процессов нижних конечностей у больных сахарным диабетом. М., 1998. 120 с.
- Reiber G.E., Boyko E.J., Smith D.G. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes // Diabetes in America / Ed. by M.I. Harris, C.C. Cowie, M.P. Stern. 1995. P. 95–1468.
- McWhinnie D.L., Gordon A.C., Collin J. et al. Rehabilitation outcome 5 years after 100 lower-limb amputations // Br. J. Surg. 1994. Vol. 81. № 11. P. 1596–1599.



XVII Съезд педиатров России
«Актуальные проблемы педиатрии»
Москва, 14 – 17 февраля 2013 года

К 250-летию создания государственной системы
охраны здоровья детей в России



Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»**, **II Евразийского форума по редким болезням** и **III Форума детских медицинских сестер**. Программа Съезда включает вопросы модернизации педиатрической службы, реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, педиатрического образования, неонатологии, комплексной реабилитации в педиатрической практике, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы, а также организационные вопросы деятельности Союза педиатров России.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Съезда — 14 февраля 2013 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- конкурса «**Детский врач 2012 года**» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- конкурса «**Детская медицинская сестра 2012 года**» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Съезда — 17 февраля 2013 года в Центре международной торговли (г. Москва, Краснопресненская наб., 12) будут подведены **итоги конкурса научных работ молодых ученых**.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 6 декабря 2012 г., тезисы для публикации — до 14 декабря 2012 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач 2012 года» и «Детская медицинская сестра 2012 года» — до 15 декабря 2012 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых — до 11 января 2013 г., регистрация участников школ — до 20 января 2013 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Съезде, Форумах, выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве:

8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93
8 (495) 967-15-66, 8 (495) 681-76-65

и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Съезда:
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей РАМН
e-mail: orgkomitet@nczd.ru

20-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2013»

15 – 17 февраля 2013 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли

Параллельно с XVII Съездом педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», II Евразийским форумом по редким болезням и III Форумом детских медицинских сестер пройдет **20-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка — 2013»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

Лекарственные средства, медицинское оборудование, медтехника, лабораторное оборудование и приборы, медицинские инструменты, медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов, витамины, детское питание, средства по уходу за детьми, средства гигиены для женщин, контрацептивы, специализированные издания и литература.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Съезде и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 8 (495) 681-76-65

e-mail: zmir@sumail.ru

БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!

www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор — бисфосфонат.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликом, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 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. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Особые указания — до начала применения препарата Бонвива® следует скринировать гипокальциемию. Пациентам

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвздошные и диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения: Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Использованные иглы и шприцы следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

Литература: 1. Chestnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).

Бонвива®
ибандроновая кислота

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

