

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

48
2013

эндокринология №5

Тема номера: безопасность сахароснижающей терапии

Современные подходы к выбору терапии у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа

Сердечно-сосудистая безопасность препаратов сульфонилмочевины

Осложнения сахарного диабета

Антиоксиданты в профилактике и лечении диабетической полиневропатии

Эффективность применения Актовегина у больных с синдромом диабетической стопы после хирургического лечения по поводу гнойно-некротических осложнений

Обзор

Ожирение: новые возможности терапии



III D EURASIAN CONGRESS OF CARDIOLOGY

**Moscow, Russia
February 20-21, 2014**

www.cardioweb.ru



Эффективная
фармакотерапия. 48/2013.
Эндокринология. № 5

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Эндокринология»:

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления

«Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА,

Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения
редакции журнала. Мнение редакции может
не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Содержание

Люди. События. Даты

Профессору Ашоту Мусаеловичу МКРТУМЯНУ присуждено почетное звание
заслуженного врача Российской Федерации 3

Тема номера: безопасность сахароснижающей терапии

Л.В. НЕДОСУГОВА
Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия
в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа 4

А.С. АМЕТОВ, Н.А. ЧЕРНИКОВА, Е.А. ЕРМАКОВА
Влияние сердечно-сосудистых рисков на оптимизацию терапии
у пациентов с СД 2 типа 14

Т.Ю. ДЕМИДОВА, Я.М. ПАХОМОВ, Ф.Т. АБАЕВА
Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа –
результат индивидуализации сахароснижающей терапии 22

Осложнения сахарного диабета

А.С. КОТОВ, Ю.В. ЕЛИСЕЕВ
Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы 32

В.Т. КРИВИХИН, А.И. ЛОБАКОВ, А.В. ЧЕРНОБАЙ, М.Е. ЕЛИСЕЕВА,
Д.В. КРИВИХИН
Оценка эффективности применения Актовегина у больных
с синдромом диабетической стопы, анализ отдаленных результатов 40

К.В. АНТОНОВА
Поражение нервной системы при сахарном диабете.
Возможности патогенетической коррекции 46

Терапия ожирения

С.В. ПОДАЧИНА, А.М. МКРТУМЯН
Ожирение: новые возможности терапии 56

Contents

People. The events. Date

Professor Ashot M. MKRTUMYAN was awarded with honorary title
Honorary Doctor of the Russian Federation 3

Issue subject: Safety of hypoglycemic therapy

L.V. NEDOSUGOVA
The role of oral antidiabetic drugs combinations in the current treatment
strategy of type 2 diabetes mellitus 4

A.S. AMETOV, N.A. CHERNIKOVA, Ye.A. YERMAKOVA
Cardiovascular risk and optimization of type 2 diabetes therapy 14

T.Yu. DEMIDOVA, Ya.M. PAKHOMOV, F.T. ABAYEVA
Effective and safe management of type 2 diabetes as a result of tailored
hypoglycemic therapy 22

Complications of diabetes mellitus

A.S. KOTOV, Yu.V. YELISEYEV
Diabetic polyneuropathy and diabetic foot syndrome 32

V.T. KRIVIKHIN, A.I. LOBAKOV, A.V. CHERNOBAY, M.Ye. YELISEYEVA,
D.V. KRIVIKHIN
Efficacy of Actovegin in patients with diabetic foot syndrome: analysis
of long-term outcomes 40

K.V. ANTONOVA
Nervous system involvement in diabetes: pathogenetic treatment 46

Treatment of obesity

S.V. PODACHINA, A.M. MKRTUMYAN
Obesity: new treatment options 56

Effective Pharmacotherapy. 2013.
Issue 48. Endocrinology. Issue 5

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

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

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

V.S. ZADIONCHENKO

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Поздравляем коллегу



В сентябре 2013 г. научному редактору направления «Эндокринология» журнала «Эффективная фармакотерапия» д.м.н., профессору Ашоту Мусаеловичу МКРТУМЯНУ было присуждено почетное звание заслуженного врача Российской Федерации. От лица эндокринологического сообщества Ашота Мусаеловича поздравляет директор Института клинической эндокринологии и диабетологии, д.м.н., академик РАМН Галина Афанасьевна МЕЛЬНИЧЕНКО.

– Когда в разговоре с коллегами я упоминаю имя Ашота Мусаеловича Мкртумяна, каждый раз лицо коллег теплеет и они начинают с упоением рассказывать о том, где и когда они слушали лекции профессора Мкртумяна, насколько актуальны были поднятые в них вопросы, с каким блеском и как доходчиво раскрывал тему Ашот Мусаелович.

Ашот Мусаелович – одна из самых ярких и талантливых фигур в мире сегодняшней российской эндокринологии. Ученик самой Екатерины Алексеевны Васюковой, человек, впитавший все лучшие достижения советской и российской клинической эндокринологии, чья память хранит массу историй о становлении современной эндокринологии начиная с конца 1960-х гг. Удивительная энергия, артистизм, блестящая память делают Ашота Мусаеловича живой энциклопедией эндокринологии. Профессор Мкртумян ведет колоссальную педагогическую деятельность. Вместе с тем у него хватает времени на успешную лечебную работу, и звание заслуженного врача Российской Федерации отражает его врачебные заслуги. Пациенты очарованы и внимательностью доктора, и его всеобъемлющим подходом, и уже сама вера в великолепного доктора помогает в лечении, а если к этому добавить, что Ашот Мусаелович прекрасно ориентируется в новейших методах лечения, то успех лечения становится вполне прогнозируемым.

Моя личная дружба с Ашотом Мусаеловичем насчитывает уже три десятилетия, и сейчас, поздравляя его с этим знаменательным событием, я вспоминаю и наши совместные выступления (в том числе в виде диалоговых лекций), и дискуссии (в том числе по поводу тех или иных научных работ), и различные совещания и собрания, на которые нас забрасывала работа. Везде и всегда профессор Мкртумян является образцом врача и интеллигента, прекрасным примером для молодых коллег.

Академик РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

Редакционная коллегия журнала «Эффективная фармакотерапия» сердечно поздравляет Ашота Мусаеловича Мкртумяна с этим знаменательным событием и желает ему крепкого здоровья, творческих успехов и долгих лет плодотворного труда.



ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава
России, кафедра
эндокринологии
факультета
послевузовского
профессионального
образования врачей

Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа

Л.В. Недосугова

Адрес для переписки: Людмила Викторовна Недосугова, profmila@rambler.ru

В обзорной статье описаны современные подходы к выбору сахароснижающей терапии у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF) 2012 г. и Российского общества эндокринологов 2013 г. Акцент сделан на выборе оптимальной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, метформин, глибенкламид, фиксированная комбинация

Рост распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа в мире превосходит все прогнозы. Если 15 лет назад эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагали, что к 2025 г. количество больных СД в мире будет равняться 380 млн [1], то, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes

Federation, IDF), в 2011 г. их численность уже достигла 366 млн, а в соответствии с новым прогнозом ВОЗ к 2030 г. составит 552 млн человек [2]. Продолжительность жизни больных СД 2 типа в среднем на 5 лет меньше, чем в общей популяции. Это в первую очередь обусловлено быстрым прогрессированием атеросклероза, который повышает смертность

лиц с СД 2 типа от сердечно-сосудистых заболеваний в 4–5 раз [3]. В целом от ассоциированных с атеросклерозом заболеваний умирает больше больных СД, чем от всех других причин, вместе взятых [4]. Считается, что такое выраженное поражение сосудистого русла вызывается гипергликемией. Метаанализ 20 исследований с участием 95 783 пациентов (период наблюдения составил 12 лет) позволил сделать вывод о том, что повышенный уровень глюкозы крови является таким же фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий, как и повышенный уровень общего холестерина и артериального давления [5]. В серии крупных рандомизированных исследований [6–10] доказано большое значение жесткого контроля гликемии в снижении риска развития сердечно-



сосудистых осложнений СД, что требует применения сразу после диагностики заболевания агрессивной тактики лечения пациентов с СД 2 типа с использованием эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов и их комбинаций, позволяющих достичь целевого уровня гликемии. Длительные наблюдения показали, что такой терапевтический подход позволяет предупредить быстрое прогрессирование атеросклероза [11, 12].

Однако интенсификация сахароснижающей терапии ограничивается риском развития гипогликемических состояний, увеличения массы тела и, как следствие, повышением смертности от острых сосудистых катастроф. В ходе исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом) в группе интенсивного лечения эпизоды гипогликемии выявляли в 3 раза чаще по сравнению с группой стандартной терапии [13], а в исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование сахарного диабета у ветеранов войн США) – в 2 раза чаще [14], что сопровождалось увеличением общей летальности на 22% в исследовании ACCORD и повышением числа сердечно-сосудистых событий в последующие 3 месяца после тяжелой гипогликемии у пожилых людей в исследовании VADT.

В связи с вышеизложенным Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) в конце 2011 г. предложила индивидуализировать целевые уровни гликемического контроля [15] в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), риска развития гипогликемических состояний и наличия или отсутствия тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1).

СД 2 типа характеризуется двумя основными патогенетическими дефектами: снижением чувствительности к инсулину, или инсу-

Таблица 1. Индивидуальные цели лечения (критерии контроля) СД

Возраст	HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
<i>При отсутствии тяжелых осложнений / низком риске гипогликемии</i>			
Молодой	≤ 6,5	< 6,5	< 8,0
Средний	≤ 7,0	< 7,0	< 9,0
Пожилрой (ОПЖ < 5 лет)	≤ 7,5	< 7,5	< 10,0
<i>При наличии тяжелых осложнений / высоком риске тяжелых гипогликемий</i>			
Молодой	≤ 7,0	< 7,0	< 9,0
Средний	≤ 7,5	< 7,5	< 10,0
Пожилрой (ОПЖ < 5 лет)	≤ 8,0	< 8,0	< 11,0

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

линорезистентностью (ИР), и неадекватной секрецией инсулина для преодоления барьера ИР. Инсулинорезистентность зачастую в течение многих лет предшествует развитию СД 2 типа и обычно является генетически обусловленной, хотя и усугубляется такими факторами, как ожирение, снижение физической активности, беременность и избыток контринсулярных гормонов. Изначально ИР компенсируется за счет гиперинсулинемии, что поддерживает нормальную толерантность к углеводам. Нарушение толерантности к углеводам наблюдается при возрастании тяжести ИР или при снижении компенсаторных возможностей инсулиновой секреции, либо при прогрессировании обоих дефектов [16, 17]. По современным представлениям, СД 2 типа манифестирует, когда секреторная функция бета-клеток истощается, то есть бета-клетки становятся не способны поддерживать достаточно высокий уровень секреции инсулина, чтобы преодолеть барьер ИР. Основная роль в этой несостоятельности инсулярного аппарата отводится генетическим нарушениям [17], однако немаловажное значение в снижении секреторных резервов инсулярного аппарата имеет так называемый феномен глюкозотоксичности, за счет которого развиваются апоптоз и гибель бета-клеток. По статистическим

данным, к моменту манифестации заболевания у пациентов функционируют только 50% бета-клеток, что подтверждает теорию постепенного прогрессирования нарушений углеводного обмена: от нормогликемии в условиях ИР и гиперинсулинемии до манифестации СД 2 типа через последовательные стадии нарушения гликемии натощак и нарушенную толерантность к глюкозе [18].

На основании вышеизложенного напрашивается вполне логичный вывод о том, что основным стратегическим направлением в лечении СД 2 типа должно быть воздействие на ИР как главное патогенетическое звено в развитии заболевания. Снижая ИР, или, иными словами, повышая чувствительность к инсулину, мы уменьшаем нагрузку на инсулярный аппарат, сохраняя тем самым его секреторные возможности и снижая негативное влияние гиперинсулинемии на повышение аппетита, увеличение массы тела, состояние сердечно-сосудистой системы. Самый простой способ повышения чувствительности к инсулину – уменьшение массы тела путем изменения образа жизни и характера питания. Однако на практике эти меры позволяют достичь целевого уровня гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа [6]. Таким образом, большинству пациентов необхо-

эндокринология



дима медикаментозная терапия, воздействующая на основное патогенетическое звено заболевания – ИР.

Выбор сахароснижающей терапии согласно алгоритму IDF (2012)

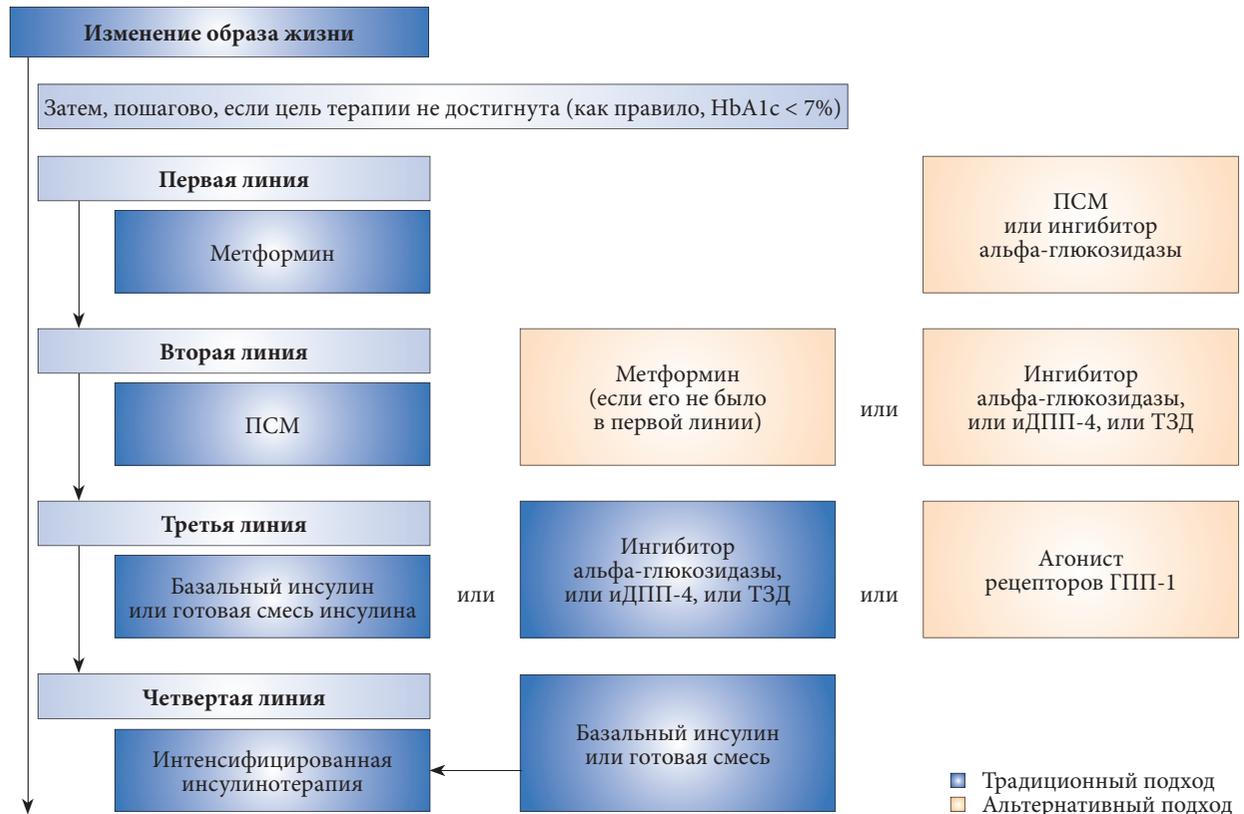
Первая линия терапии

Наиболее доступным и эффективным лекарственным средством на сегодняшний день является метформин. Основной механизм действия метформина направлен на снижение ИР за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях, вследствие чего улучшается периферическая утилизация и окисление глюкозы [19, 20], подавляется липолиз и окисление свободных жирных кислот как альтернативного энергосубстрата [21, 22]. Именно с повышением чувствительнос-

ти ткани печени к инсулину связывают снижение активности процессов глюконеогенеза и гликогенолиза [23, 24]. Таким образом, сахароснижающий эффект метформина является не столько гипогликемическим, сколько антигипергликемическим, так как приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью и уровня гликемии натощак. С повышением чувствительности периферических тканей к инсулину связывают и снижение потребности в инсулине, и улучшение функциональных возможностей бета-клеток в связи с уменьшением глюкозотоксичности [25]. Кроме того, как показали недавние исследования, метформин может способствовать повышению уровня глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), стимулирующего, как известно, секрецию инсулина за счет улучшения абсорбции

глюкозы в дистальных отделах тонкой кишки, где в основном и локализованы L-клетки, секретирующие ГПП-1 [26].

В случае непереносимости метформина или при наличии противопоказаний у пациентов, не имеющих избыточной массы тела, возможно применение препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) в качестве первой линии лечения, исходя из предположения о том, что основным патогенетическим дефектом в развитии СД 2 типа без ожирения является неадекватная секреция инсулина. Данный вариант начала медикаментозного лечения не только патогенетически обоснован, но и имеет достаточную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения ПСМ, а также отличается относительной дешевизной и доступностью.



ПСМ – препарат сульфонилмочевины, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1, ИДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4, ТЗД – тиазолидиндион.

Рис. 1. Алгоритм лечения СД 2 типа IDF 2012 г. (адаптировано по [27])

эндокринология



Как указывалось выше, у большинства больных СД 2 типа мероприятия по изменению образа жизни не обеспечивают достижения целевых параметров углеводного обмена либо из-за недостаточного снижения или повторного увеличения массы тела, либо из-за прогрессирования заболевания, а также вследствие сочетания перечисленных и ряда других факторов. Именно поэтому поэтому начинать терапию метформином рекомендуется вместе с изменением образа жизни сразу после установления диагноза [27]. В отсутствие противопоказаний метформин необходимо назначать в первую очередь, благодаря его влиянию на снижение гипергликемии, отсутствию на фоне его применения увеличения массы тела и гипогликемических состояний, обычно хорошему профилю переносимости с низкой частотой побочных эффектов, высокой приверженности пациентов лечению и относительно низкой стоимости. Доза метформина должна быть постепенно (в течение одного-двух месяцев) увеличена до максимально эффективной и переносимой.

Вторая линия терапии

Однако даже максимальные терапевтические дозы метформина далеко не всегда позволяют добиться целевого уровня гликемии и снижения показателя HbA1c до $< 7,0\%$ в течение первых двух-трех месяцев терапии, как рекомендовано в алгоритме лечения больных СД 2 типа IDF 2012 г. [27]. При сохранении упорной гипергликемии следует быстро решить вопрос о добавлении к схеме терапии других сахароснижающих препаратов. Консенсуса в отношении препарата, добавляемого к метформину, пока нет – следует сделать выбор между ПСМ и ингибитором дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) или тиазолидиндионом (ТЗД) и блокатором альфа-глюкозидазы (альтернативный подход) (рис. 1). В частности, когда риск гипогликемии особенно высок (например, у пациентов,

занимающихся тяжелым физическим трудом), целесообразно дополнительное назначение иДПП-4 либо препарата класса ТЗД – пиоглитазона (Актос). В случаях, когда одна из основных целей лечения – снижение массы тела, а уровень HbA1c $< 8,0\%$, предпочтительно назначение блокаторов альфа-глюкозидазы (акарбоза, препарат Глюкобай).

При невозможности достижения целевого уровня гликемического контроля с помощью ПСМ в качестве второй линии терапии предлагается применение метформина, если он не был назначен ранее, либо иДПП-4, или ТЗД, или ингибиторов альфа-глюкозидазы (в качестве альтернативного варианта).

Третья линия терапии

Если изменение образа жизни, лечение метформином и добавление к терапии второго препарата не способствовали достижению целевых параметров контроля углеводного обмена, начинают инсулинотерапию (см. рис. 1). В случае если уровень HbA1c близок к целевому ($< 8,0\%$), вместо инсулинотерапии можно добавить третий пероральный сахароснижающий препарат. В качестве дополнительного сахароснижающего средства алгоритм IDF предусматривает либо блокаторы альфа-глюкозидазы, или иДПП-4, или ТЗД, либо, в качестве альтернативного варианта, агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид), когда одна из основных целей лечения – снижение массы тела, а уровень HbA1c $< 8,0\%$ [27]. Такой подход более дорогостоящий и не всегда оказывается эффективным по сравнению с переходом на инсулинотерапию или ее интенсификацией.

Четвертая линия терапии

Интенсивная инсулинотерапия обычно заключается во введении дополнительных инъекций инсулина короткого или ультракороткого действия перед отдельными приемами пищи для уменьшения постпрандиальных колебаний

гликемии (см. рис. 1). При переходе на интенсивную инсулинотерапию с инъекциями инсулина короткого или быстрого действия следует отменить секретогены инсулина (ПСМ или глиниды), поскольку они действуют синергично с вводимым инсулином.

Стратификация лечебной тактики по алгоритму РАЭ (2013)

Эндокринологи-клиницисты нередко сталкиваются с ситуацией, когда добиться целевого уровня контроля гликемии в течение двух-трех месяцев лечения больного невозможно, что связано с сильными колебаниями исходного уровня HbA1c у пациентов – от 6,5 до 10% и выше. В связи с этим в конце 2011 г. эксперты РАЭ предложили дифференцированный подход к назначению и коррекции сахароснижающей терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c с последующим изменением лечения при недостижении цели не ранее чем через 6 месяцев от начала проводимой терапии.

Тактика ведения пациентов с исходным уровнем HbA1c от 6,5 до 7,5%

Если уровень HbA1c не превышает 7,5%, вполне реально достичь целевого значения ниже 6,5% на фоне монотерапии метформином, пиоглитазоном, иДПП-4 или альфа-глюкозидазой, как это представлено на рис. 2. Двойная комбинация при неэффективности монотерапии предполагает добавление препаратов, влияющих на секрецию инсулина вследствие либо стимуляции секреторной функции бета-клеток (ПСМ, глиниды и аналоги ГПП-1), либо блокады расщепления нативного ГПП-1 ингибиторами фермента ДПП-4. В любом случае такая комбинация воздействует на оба патогенетических звена развития СД 2 типа: ИР и неадекватную секрецию инсулина, в результате чего обеспечивается адекватный гликемический контроль не только по параметру «уровень гликемии натощак», но и по показателю «уровень постпрандиальной гли-

Эндокринология

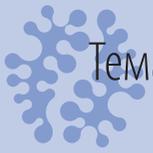


Таблица 2. Клиническая эффективность различных классов пероральных сахароснижающих препаратов [33]

Класс сахароснижающих препаратов	Снижение HbA1c, %	Снижение гликемии натощак, ммоль/л
ПСМ	0,8–2,0	3,3–3,9
Меглитиниды	0,5–2,0	2,8–3,9
Бигуаниды	1,5–2,0	3,6–4,2
ТЗД	0,5–1,5	1,4–2,8
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	0,7–1,0	1,9–2,2
иДПП-4	0,6–0,8	1,9–2,8

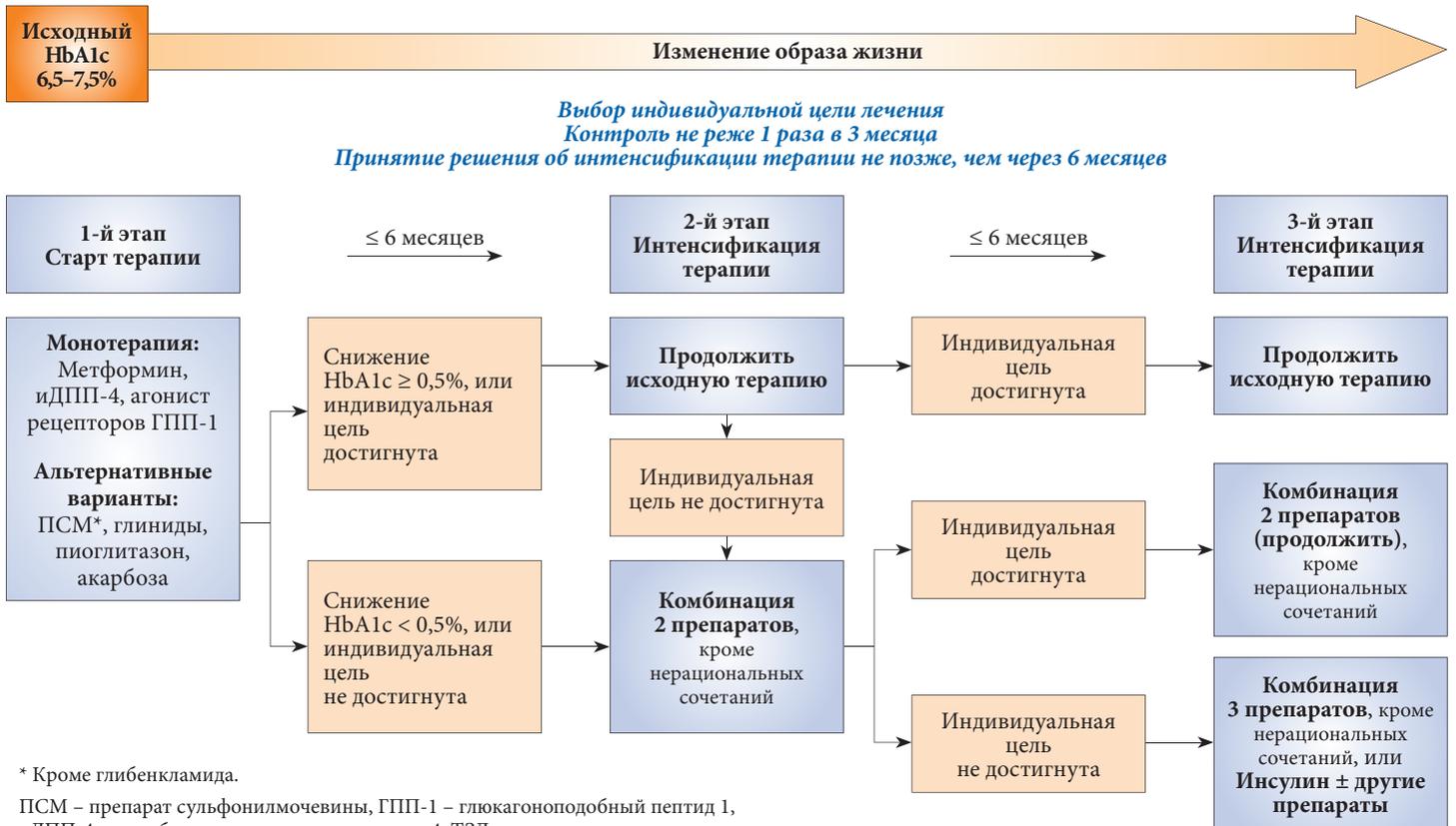
кемии», что и приводит к быстрому достижению терапевтической цели. Возникает вопрос, какая комбинация предпочтительнее у пациентов с исходным уровнем HbA1c от 6,5 до 7,5%. Если брать за ос-

нову критерии переносимости и безопасности, то возможный риск гипогликемии при применении секретогенов у больных с исходно невысоким уровнем HbA1c превышает выраженность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и отечного синдрома, связанных с применением инкретинов и ТЗД соответственно. Именно поэтому авторы алгоритма РАЭ 2013 г. предлагают в качестве наиболее рациональных комбинаций в первую очередь сочетание метформина с иДПП-4 или аналогами ГПП-1, а во вторую – метформина с секретогенами (ПСМ или глинидами). Если изменение образа жизни, применение метформина и второго препарата не способствовали достижению целевых параметров контроля углеводного обмена, на следую-

щем этапе начинают или интенсифицируют инсулинотерапию (рис. 2). Если уровень HbA1c близок к целевому (< 7,5%), можно добавить третий пероральный сахароснижающий препарат. Однако такой подход более дорогостоящий и не всегда оказывается эффективным по сравнению с переходом на инсулинотерапию или ее интенсификацией [28].

Тактика ведения пациентов с исходным уровнем HbA1c от 7,6 до 9%

Подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа имеют на момент диагностики заболевания уровень HbA1c > 7,6%. При таком повышении показателя HbA1c на сегодняшний день не существует препаратов, которые бы были способны обеспечить достижение целевого уровня контроля при



* Кроме глибенкламида.

ПСМ – препарат сульфонилмочевины, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1, иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4, ТЗД – тиазолидиндион.

Комбинация двух или трех препаратов может в том числе включать инсулин; в любой комбинации двух или трех препаратов рекомендуется использовать метформин при отсутствии противопоказаний.

Рис. 2. Алгоритм контроля гликемии у больных СД 2 типа с исходным уровнем HbA1c 6,5–7,5%, РАЭ 2013 (адаптировано по [15])

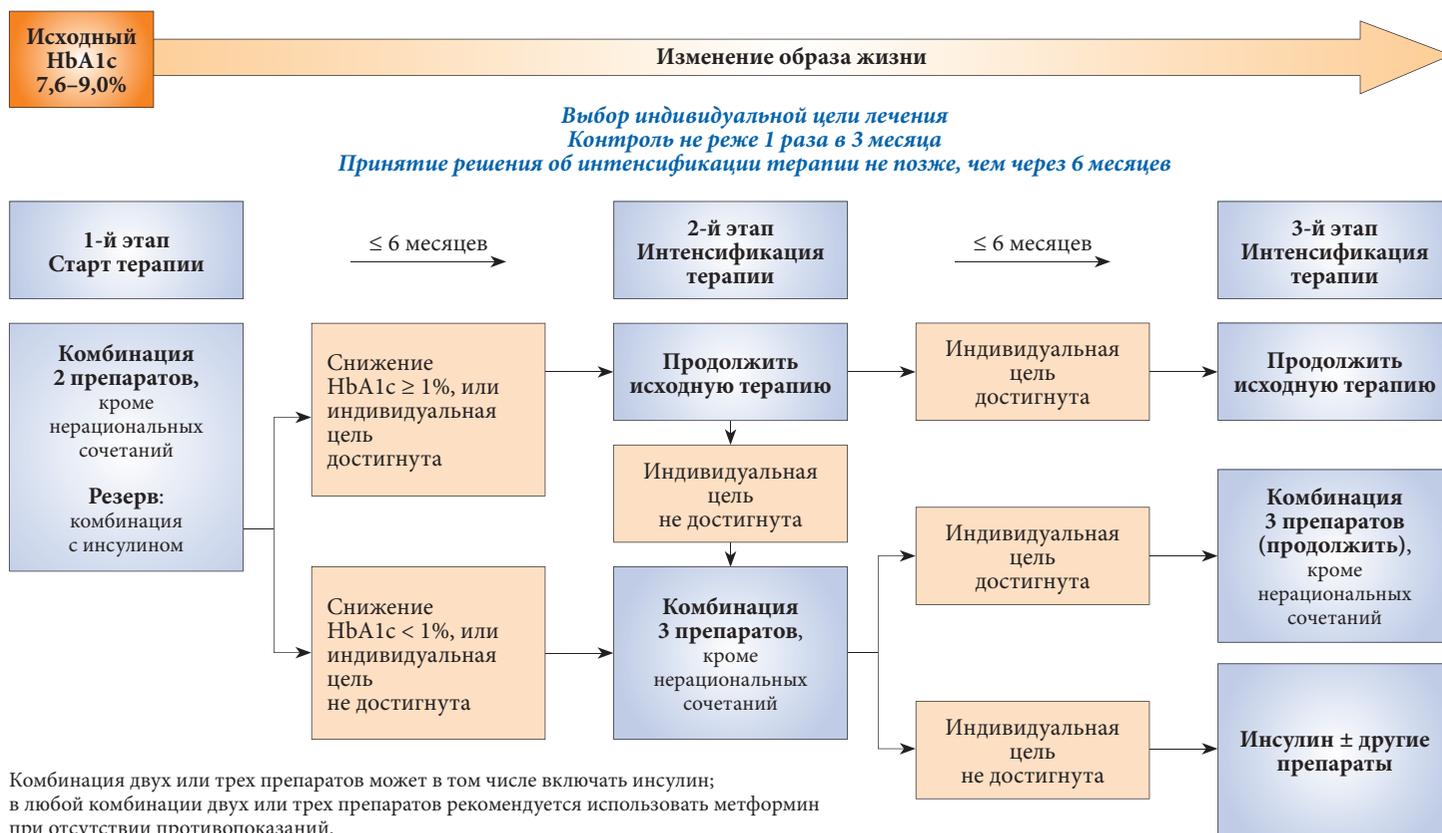


Рис. 3. Алгоритм контроля гликемии у больных СД 2 типа с исходным уровнем HbA1c 7,6–9,0%, РАЭ 2013 (адаптировано по [15])

монотерапии в течение двух-трех месяцев (табл. 2).

Именно поэтому авторы алгоритма РАЭ 2013 г. предлагают изначально использовать комбинированную «двойную» терапию для достижения быстрого и эффективного контроля гликемии (рис. 3). Такой подход основан на данных многочисленных исследований, показавших, что одновременное назначение препаратов с разными точками приложения действия обеспечивает более значимое снижение HbA1c не только за более короткие сроки, но и в значительно меньших дозировках, нежели начальная монотерапия метформином с последующим добавлением второго препарата [29–31]. Метформин является основой всех возможных комбинаций, из которых наиболее безопасная – сочетание метформина с инкретиновыми миметиками (благодаря отсутствию риска гипогликемических состо-

яний и увеличения массы тела), а самая эффективная – сочетание метформина с ПСМ (поскольку обеспечивает хороший контроль не только гликемии, но и уровня холестерина и липидного спектра крови) [31].

В случае неэффективности «двойной» терапии рекомендуется добавить третий препарат. Руководствуясь принципами эффективности и безопасности, и в этой ситуации метформин следует выбрать в качестве основы терапии. С точки зрения риска развития гипогликемических состояний наиболее безопасным представляется добавление к комбинации метформина с инкретиновыми миметиками ТЗД. А наиболее эффективным считается присоединение ПСМ к комбинации метформина с инкретиновыми миметиками. Таким образом, пациентам с уровнем HbA1c, близким к 7,5%, целесообразно назначать комбинацию метформина с ТЗД и инкрети-

новыми миметиками, тогда как лицам с более высоким уровнем HbA1c – комбинацию метформина с ПСМ и инкретиновыми миметиками. Следующим этапом достижения целевого уровня гликемии при неэффективности комбинации трех препаратов является назначение инсулинотерапии сначала в фоновом, а затем и фоновобольном режиме, при переходе к которому необходимо отменить препараты, стимулирующие секрецию инсулина.

Тактика ведения пациентов с исходным уровнем HbA1c > 9%

В клинической практике нередко уже при диагностике СД 2 типа у пациентов имеется значительная гипергликемия и уровень HbA1c превышает 9%, однако отсутствует клиническая симптоматика заболевания, что свидетельствует о достаточной секреторной активности инсулярного аппарата. Тактикой выбора в этой



Рис. 4. Алгоритм контроля гликемии у больных СД 2 типа с исходным уровнем HbA1c > 9,0%, РАЭ 2013 (адаптировано по [15])

ситуации, по предложению авторов алгоритма, может быть не интенсивная инсулинотерапия, которая абсолютно показана при HbA1c > 10% и выраженной клинической симптоматике, а изначальная «тройная» терапия. Наиболее эффективной при этом считается комбинация метформина с ПСМ и инкретиновыми миметиками, наиболее безопасной в отношении риска гипогликемии – комбинация метформина с инкретиновыми миметиками и ТЗД (рис. 4).

Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов как способ повышения приверженности пациентов лечению

Практикующим врачам хорошо известно о неблагоприятном влиянии сложных схем сахароснижающей терапии на соблюдение пациентами режима терапии. Как показали результаты исследования DARTS (The diabetes audit

and research in Tayside Scotland – Аудит и исследование сахарного диабета в области Тейсайд (Шотландия)) [32], только 30% пациентов твердо придерживаются терапии одним лекарственным средством и менее 13% – большим количеством препаратов и в высоких дозах (раздельная комбинация). Этим объясняется появление официальных комбинированных сахароснижающих препаратов, состоящих из сочетания метформина с различными препаратами других классов. Самой эффективной является комбинация метформина с ПСМ, позволяющая добиться наиболее быстрого и значимого снижения уровня HbA1c при использовании меньших доз каждого из составляющих, чем в случае раздельной комбинации, что, безусловно, снижает риск развития и выраженность побочных эффектов (нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличение массы тела, гипогли-

кемические состояния). Первой фиксированной комбинацией метформина и ПСМ, зарегистрированной в России, стал препарат Глибомет, не утративший своей популярности более чем за 10 лет применения благодаря высокой эффективности, относительной дешевизне и хорошему профилю безопасности. Глибомет представляет собой фиксированную комбинацию 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина гидрохлорида. Сочетание глибенкламида, стимулятора секреции инсулина, и метформина, повышающего чувствительность тканей к действию гормона, обеспечивает воздействие на оба патофизиологических механизма развития заболевания. По современным представлениям, глибенкламид – препарат сульфонилмочевины второй генерации. Применяющийся в клинической практике с 1969 г., глибенкламид до сих пор остается «золотым стандартом», по которому оцениваются все ос-

Глибомет®

глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг



Влияет на основные звенья
патогенеза СД 2 типа

БЛЕСТЯЩАЯ КОМБИНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА

Торговое патентованное название препарата: Глибомет®. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой, 400 мг + 2,5 мг. **Действующие вещества:** метформина гидрохлорид 400 мг + глибенкламид 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения (производное сульфонилмочевины II поколения + бигуанид). **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диетотерапии и предшествующей терапии производными сульфонилмочевины или бигуанидами, а также другими пероральными гипогликемическими средствами). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом прежде всего в соответствии с состоянием углеводного обмена больного, в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1-3 таблетки в день с основным приемом пищи при постепенном подборе дозы до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза – 6 таблеток препарата Глибомет®. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к другим компонентам препарата; сахарный диабет 1 типа; гестационный диабет; состояния, сопровождающиеся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактацидоз (в т.ч. в анамнезе); нарушение функции печени; острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек; почечная недостаточность или нарушение функции почек; гипоксические состояния; инфекционные заболевания, гангрена, большие хирургические вмешательства, травмы, острая массивная кровопотеря, обширные ожоги и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; порфирия; применение в течение не менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; период в течение 48 часов до начала и 48 часов после проведения хирургического вмешательства; лейкопения; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дистрофические заболевания (миотоническая дистрофия, липодистрофия; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут)). Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактацидоза. С осторожностью применять при: лихорадочном синдроме; заболеваниях щитовидной железы (с нарушением функции); гипофункции передней доли гипофиза или коры надпочечников; тяжелой физической работе. **Побочное действие.** Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, потеря аппетита, боль в животе, диарея, «металлический» привкус во рту, повышение активности «печеночных ферментов». Нарушения со стороны системы кровообращения: лейкопения, тромбоцитопения, эритропения, агранулоцитоз, гемолитическая или мегалобластная анемия, панцитопения. Нарушения со стороны центральной нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны кожных покровов: крапивница, эритема, кожный зуд, фотосенсибилизация. Нарушения со стороны обмена веществ: гипогликемия, лактацидоз. Прочие: дисульфирамоподобная реакция при приеме алкоголя.

Условия отпуска из аптеки: по рецепту.
Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 16.09.2011).
Информация для специалистов здравоохранения.

Реклама



М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

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



Глибомет не только оказывает воздействие на оба основных патогенетических звена СД 2 типа, но и позволяет добиться эффекта с использованием меньших доз препарата и низким риском побочных явлений, а также обеспечивает лучшую комплаентность пациентов.

тальные пероральные сахароснижающие препараты. Это объясняется тем, что глибенкламид обладает самой высокой константой сродства к SUR1-субъединице КАТФ-канала бета-клетки, связываясь с ней как сульфонилмочевинной, так и бензамидной группировкой. В 2010 г. глибенкламиду была присуждена Премия лекарственных средств им. Г.Г. Крейтцфельдта (Германия) как лекарственному препарату, который благодаря своему принципу действия сыграл центральную роль в оптимизации фар-

макотерапии. Особое значение при этом имеют эффективность препарата, его профиль безопасности и возможные долгосрочные благоприятные эффекты. В свою очередь метформин входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, его эффективность и безопасность доказаны многочисленными исследованиями. Отметим еще одно важное преимущество фиксированной комбинации: фармакокинетические параметры позволяют применять оба препарата 2 раза в день. Глибомет не уступает по эффективности комбинированной терапии двумя сахароснижающими препаратами. При расчете показателя «затраты – эффективность» было показано, что наименьшие затраты на достижение хорошего и удовлетворительного контроля были в группе лечения Глибометом, а наибольшие – в группе комбинированной терапии двумя сахароснижающими средствами [34].

Таким образом, применение Глибомета в терапии СД 2 типа поз-

воляет достичь целевого уровня контроля гликемии как у пациентов, не ответивших на лечение максимальными дозами метформина, либо в случае его непереносимости, так и у лиц, которым изначально показана «двойная» терапия при уровне HbA1c > 8,0% либо «тройная» терапия при уровне HbA1c > 9,0% в сочетании с инкретиновыми миметиками или ТЗД. Глибомет не только оказывает воздействие на оба основных патогенетических звена СД 2 типа, но и позволяет добиться эффекта с использованием меньших доз препарата и низким риском побочных явлений, а также обеспечивает лучшую комплаентность пациентов. Глибомет может быть использован в любой когорте пациентов с СД 2 типа вне зависимости от исходного уровня HbA1c, разумеется, с учетом индивидуальных целей лечения, определяемых исходя из возраста и ожидаемой продолжительности жизни пациента в отсутствие риска развития гипогликемических состояний и тяжелых сосудистых осложнений в анамнезе. ☼

Литература

1. The World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for all. Geneva: World Health Organisation, 1998.
2. Сунцов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 6–10.
3. 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.
4. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии // Сахарный диабет. 2001. № 2. С. 41–47.
5. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. 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.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
7. 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. P. 103–117.
8. Kahn S.E., Zinman 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.
9. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.



13. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
14. 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.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6 / Российская ассоциация эндокринологов; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Информполиграф, 2013. 119 с.
16. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes // *Diabetes Rev.* 1997. Vol. 5. № 3. P. 177–269.
17. Kahn C.R., Vicent D., Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus // *Annual Rev. Med.* 1996. Vol. 47. P. 509–531.
18. Kahn C.R. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes // *Diabetes.* 1994. Vol. 43. № 8. P. 1066–1084.
19. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. P. 25–33.
20. Riccio A., Del Prato S., Vigili de Kreutzenberg S., Tiengo A. Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin // *Diabetes Metab.* 1991. Vol. 17. № 1. Pt. 2. P. 180–184.
21. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al. Acute anti-hyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production // *Diabetes.* 1994. Vol. 43. № 7. P. 920–928.
22. Radziuk J., Bailey C.J., Wiernsperger N., Yudkin J.S. Metformin and its liver targets in the treatment of type 2 diabetes // *Curr. Drug Targets. Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2003. Vol. 3. № 2. P. 151–169.
23. Wollen N., Bailey C.J. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin // *Biochem. Pharmacol.* 1988. Vol. 37. № 22. P. 4353–4358.
24. Ferner R.E., Rawlins M.D., Alberti K.G. Impaired B-cell responses improve when fasting blood glucose concentrate is reduced in non-insulin-dependent diabetes // *Q. J. Med.* 1988. Vol. 66. № 250. P. 137–146.
25. Lindsay J.R., Duffy N.A., McKillop A.M. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2005. Vol. 22. № 5. P. 654–657.
26. Sinha Roy R., Bergeron R., Zhu L. et al. Metformin is a GLP-1 secretagogue, not a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. Suppl. 1. P. S284.
27. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for type 2 diabetes. Brussels, 2012. 117 p.
28. Schwartz S., Sievers R., Strange P. et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of the two oral drugs // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 8. P. 2238–2243.
29. De Fronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Metformin Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 9. P. 541–549.
30. Hermann L.S., Schersten B., Bitzen P.-O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea alone and in various combinations. A double-blind controlled study // *Diabetes Care.* 1994. Vol. 17. № 10. P. 1100–1109.
31. 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.
32. Morris A.D. Considerations in assessing effectiveness and costs of diabetes care: lessons from DARTS // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002. Vol. 18. Suppl. 3. P. S32–S35.
33. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.
34. Тюрина И.В., Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Клинико-экономический анализ применения препарата глибомет по сравнению с альтернативными схемами лечения сахарного диабета 2 типа // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2003. № 8. С. 36–40.

Эндокринология

The role of oral antidiabetic drugs combinations in the current treatment strategy of type 2 diabetes mellitus

L.V. Nedosugova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of Russia, Endocrinology Department of the Faculty for Postgraduate Professional Training of Physicians

Contact person: Lyudmila Viktorovna Nedosugova, profmila@rambler.ru

The review addresses current strategies of hypoglycemic treatment in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus according to the 2012 International Diabetes Federation (IDF) clinical guidelines and 2013 Russian Endocrinology Society guidelines, with special focus on the choice of optimal combinations of oral hypoglycemic agents.

Key words: type 2 diabetes mellitus, antidiabetic therapy, metformin, glibenclamide, fixed combination



ГБОУ ВПО
«Российская
медицинская академия
последипломного
образования»
Минздрава
России, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Влияние сердечно-сосудистых рисков на оптимизацию терапии у пациентов с СД 2 типа

А.С. Аметов, Н.А. Черникова, Е.А. Ермакова

Адрес для переписки: Наталья Альбертовна Черникова, nachendoc@yandex.ru

Авторы обсуждают целесообразность применения терапевтической стратегии поддержания невысокой хронической гипергликемии во избежание риска гипогликемии на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины. На примере гликлазида МВ показано, что лечение современными препаратами сульфонилмочевины не оказывает отрицательного влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета и не повышает риск смерти от них. Однако при выборе терапии следует учитывать индивидуальные особенности пациента: сохранность чувствительности к гипогликемии, наличие выраженных сосудистых осложнений, состояние функции бета-клеток, сопутствующую терапию и др.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, препараты сульфонилмочевины, сердечно-сосудистая безопасность, гликлазид МВ

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания нередко сопутствуют сахарному диабету (СД). Они являются основной причиной смерти больных СД и вывели это заболевание на 3-е место в структуре смертности.

Тактика гликемического контроля, гипогликемия и сердечно-сосудистые события

Увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД можно объяснить несколькими причинами: гипергликемией, гипо-

гликемией, нарушением функционирования автономной нервной системы со снижением парасимпатической защиты. Для выяснения, может ли контроль гликемии уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий, было проведено несколько исследований, которые не подтвердили положительного влияния интенсивного гликемического контроля на смертность пациентов от сосудистых осложнений: UKDP (1978), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспектив-

ное исследование СД 2 типа, 1998), Service (1983), VA CSDM (1995), Kumamoto Study (2000), W. Bagg (2001), IDA (Insulin-dependent Diabetes in young Adults – Инсулинзависимый сахарный диабет у молодых пациентов) (2009) [1], VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование сахарного диабета Министерства по делам ветеранов США) (2009), РЭМБО-СД ХСН (Рациональная эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных с хронической сердечной недостаточностью) (2008) [2], ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial – Действия по снижению сердечно-сосудистого риска в исследовании сахарного диабета, 2008), DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование контроля и осложнений сахарного диабета), EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study – Исследование эпидемиологии лечения и осложнений сахарного диабета), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial – Контролируемое исследование эффективности интенсивной терапии с помощью Нолипрела А и Диабетона МВ) [3–9]. Особую настороженность



вызвали результаты исследования ACCORD [10], согласно которым смертность в группе интенсивного контроля была выше, чем в группе стандартного контроля, что, предположительно, было связано с гипогликемией. Единственное исследование, в котором была установлена тенденция к снижению частоты макрососудистых событий, – это ADVANCE (рис. 1). Для получения статистически достоверных данных, как считают исследователи, не хватило времени, поэтому наблюдение за пациентами продолжается (исследование ADVANCE ON).

Предполагается, что существует несколько механизмов, приводящих к увеличению смертности по причине гипогликемии:

- изменение реологии (повышение коагуляции крови за счет активизации VIII фактора свертываемости и фактора Виллебранда, увеличение количества эритроцитов приводит к повышению вязкости крови);
- повышение концентрации эндотелина и С-реактивного белка;
- активизация симпатико-адреналовой системы, в результате чего увеличивается частота сердечных сокращений, артериальное давление (АД), развивается катехоламининдуцированная гипокалиемия, что провоцирует развитие аритмий;
- усиление вазоконстрикции и уменьшение вазодилатации [12], что приводит к нарушению кровоснабжения миокарда и гипоксии, увеличивая риск аритмии;
- в условиях недостатка глюкозы происходит снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ), следовательно, усиливаются энергетический голод и гипоксия, удлиняется интервал QT, снижается вариабельность ритма сердца, что может провоцировать развитие аритмий [13, 14];
- перенесенная гипогликемия снижает адаптивные возможности организма к стрессовым ситуациям.

Следует отметить, что на сегодняшний день отрицательное влияние гипогликемии на сердце не доказано. Нельзя исключать, что увеличение дозы препаратов на фоне активного образа жизни повышало риск побочных эффектов у пациентов. Кроме того, гипогликемия может служить суррогатным маркером тяжести СД: к тяжелым гипогликемиям более предрасположены пациенты с продолжительным СД, выраженными осложнениями, что подтверждают данные исследования ACCORD, в ходе которого не выявлено увеличения смертности на фоне повторных эпизодов гипогликемии [15]. Необходимо также учитывать возраст больных, так как пациенты старше 75 лет в большей степени предрасположены к тяжелой гипогликемии. Это связано с наличием сопутствующих заболеваний, возрастным снижением уровней контринсулярных гормонов (глюкагона, соматотропного гормона), снижением бета-адренергической, а также почечной функции и активности ферментов печени, что может изменять метаболизм препаратов (сульфонилмочевины и инсулина). Кроме этого, необходимо оценивать и чувствительность пациентов к гипогликемии. Известно, что частые эпизоды гипогликемии в анамнезе могут приводить к развитию автономной недостаточности (hypoglycemia-associated autonomic failure, HAAF) в ответ на гипогликемию, что утяжеляет состояние пациента и даже может привести к смер-

ти. Однако в настоящее время принято считать, что развитие HAAF является приспособительной реакцией на повторяющиеся эпизоды гипогликемии, о чем свидетельствуют эксперименты на животных: смертность на фоне тяжелой гипогликемии была ниже в группе с эпизодами гипогликемии в анамнезе, чем в группе без гипогликемии в анамнезе.

На вопрос о влиянии гипогликемии на снижение умственных способностей также до настоящего времени нет единого ответа: наблюдательное исследование длительностью более 20 лет (1980–2002 гг.) показало увеличение риска развития деменции в 2 раза у пациентов, которые обращались за медицинской помощью из-за гипогликемии. Однако следует отметить, что до начала исследования пациенты не проходили когнитивные тесты. Результаты исследования ACCORD MIND [16] не показали отрицательного влияния гипогликемии на когнитивную функцию.

Итак, в настоящее время нет убедительных доказательств опасности эпизодов легкой гипогликемии, но во избежание их возникновения врачи и пациенты вынуждены поддерживать уровень гликемии выше рекомендуемых целевых значений (37% пациентов не достигают компенсации углеводного обмена из-за опасений развития гипогликемии), что неминуемо увеличивает риск осложнений СД. При определении целей сахароснижающей терапии, для предотвращения отри-

	Сердечно-сосудистая смертность	Интенсивная терапия лучше	Интенсивная терапия хуже	Относительный риск (95% ДИ)	Достоверность различий, р
ACCORD		■		+35%	0,02
ADVANCE		■		-12%	0,12
UKPDS		■		+2%	н/д
VADT			■	+32%	0,26

н/д – нет данных, препараты не применялись на ранней стадии исследования.

Рис. 1. Влияние интенсивного контроля гликемии на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (адаптировано по [11])



Гликлазид модифицированного высвобождения (МВ) связывается только с рецепторами на бета-клетке и неактивен по отношению к кардиомиоциту и гладкомышечным клеткам сосудов, это и определяет безопасность его применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

цательных последствий интенсификации терапии необходимо предотвращение эпизодов тяжелой гипогликемии, угрожающих жизни пациента. Для этого очень важно исключить у пациента нарушение чувствительности к гипогликемии.

Подчеркнем: страх гипогликемии приводит к необоснованному снижению доз сахароснижающих препаратов с доказанной эффективностью – инсулина и препаратов сульфонилмочевины.

Препараты сульфонилмочевины и риск гипогликемии

Среди всех средств пероральной терапии СД лучше всего изучены препараты сульфонилмочевины, применяющиеся в клинической практике уже более 50 лет. За это время они доказали свою эффективность и безопасность. И в нашей стране, и в мире широкое применение нашли гликлазид и глибенкламид. Последний, согласно новейшим рекомендациям, не показан для стартовой терапии по причине высокого риска развития гипогликемии.

Преимуществом гликлазида является высокая селективность по отношению к рецепторам сульфонилмочевины бета-клеток, что обусловлено особенностями его химической структуры. Гликлазид модифицированного высвобождения (МВ) связывается только с рецепторами на бета-клетке и неактивен по отношению к кардиомиоциту и гладкомышечным клеткам сосудов, это и определяет безопасность его применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особенностью гликлазида является также обратимое взаимодействие с бета-клетками, что объясняет низкий риск гипогликемии на фоне его приема.

Результаты многоцентрового исследования ADVANCE [17] показали, что интенсивный контроль гликемии при помощи гликлазида МВ позволил снизить число микрососудистых осложнений на 14%. Это очень важно, поскольку микрососудистые изменения являются предиктором развития макрососудистых осложнений СД [18, 19]. Более того, прогрессирование микрососудистых осложнений усугубляет течение макрососудистых осложнений [20].

Отличие результатов исследования ADVANCE от данных, полученных в исследованиях ACCORD и VADT, можно объяснить более плавным снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), отсутствием увеличения массы тела и низкой частотой гипогликемии (рис. 2). В исследовании ADVANCE эффекты терапии гликлазидом МВ в виде замедления развития нефропатии были обнаружены у пациентов как с высоким, так и с низким уровнем систолического АД. В группе интенсивного контроля на фоне применения гликлазида МВ впервые было продемонстрировано снижение показателей альбуминурии и даже их нормализация. Исследование ADVANCE в первую очередь подтвердило, что интенсивный контроль гликемии играет важную роль в предотвра-

щении микрососудистых осложнений СД 2 типа. Необходимо отметить, что применение гликлазида МВ позволило безопасно достичь целевого уровня HbA1c у большинства пациентов, независимо от различных факторов, таких как возраст, длительность заболевания, предшествующая сахароснижающая терапия, исходный уровень HbA1c и индекс массы тела.

Более низкий риск развития гипогликемии на фоне терапии гликлазидом по сравнению с глимепиридом был подтвержден и в исследовании GUIDE (3,9% против 8,9%) [21]. Это можно объяснить обратимым взаимодействием гликлазида с бета-клетками.

Сердечно-сосудистая безопасность гликлазида

Положительное влияние гликлазида на сосудистые осложнения СД в первую очередь объясняется его антиоксидантными свойствами: в исследованиях на животных моделях и у людей было продемонстрировано, что терапия гликлазидом снижает уровень малонового альдегида (маркера перекисного окисления липидов) [22, 23]. Причем эти свойства гликлазида МВ [22, 24] обусловлены не только его сахароснижающей эффективностью. Так, при переходе с терапии глибенкламидом на гликлазид через 10 недель у больных отмечалось увеличение уровня супероксиддисмутазы и снижение перекисного окисления липидов при неизменном уровне гликемического контроля [25–28]. Уменьшение окислительного стресса приводит к снижению накопления окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые являются субстратом прогрессирования атеросклероза [29, 30].

Положительное влияние гликлазида МВ на микрососудистые изменения можно также объяснить таким механизмом его действия, как снижение экспрессии LOX-1 (рецепторы к окисленным ЛПНП) и матричных металлопротеаз, экспрессия которых по-

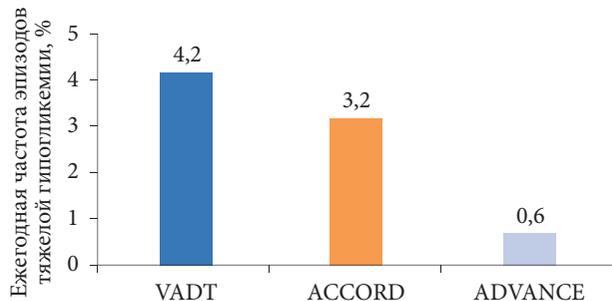


Рис. 2. Частота развития гипогликемии в исследованиях VADT, ACCORD и ADVANCE [11]



вышена при СД. В свою очередь, увеличение их количества приводит к снижению экспрессии NO-синтазы [31], а следовательно, нарушается эндотелийзависимая вазодилатация. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано обусловленное гликлазидом снижение активации протеинкиназы C, митогенактивируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase, MAPK), ядерного фактора каппа В (NF-каппа-В), усиливающих пролиферацию эндотелиальных клеток [25, 32, 33]. В результате отмечается положительное влияние препарата на липидный профиль – снижение уровня ЛПНП и триглицеридов на 14% через 13 недель. Показано также, что на фоне терапии гликлазидом достоверно повышается уровень адипонектина (с $6,4 \pm 3,3$ до $7,6 \pm 4,4$ мкг/мл, $p < 0,05$) [18]. Этим можно объяснить снижение индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину, НОМА-IR) у пациентов, получавших гликлазид (снижение не достигло уровня статистической значимости, что, возможно, связано с коротким периодом исследования – 12 недель). На настоящий момент доказано: чем ниже уровень адипонектина, тем выше инсулинорезистентность. Адипонектин, предположительно, воздействует на сосуды, замедляя развитие атеросклероза, за счет снижения адгезии моноцитов, замедления пролиферации и миграции гладкомышечных клеток [34], торможения трансформации макрофагов в пенистые клетки. Механизмом положительного влияния адипонектина на сердечно-сосудистую систему, возможно, служит его обратная корреляция с уровнем С-реактивного белка – независимым фактором прогрессирования атеросклероза. Так, в исследовании с участием 71 пациента с подтвержденными поражениями коронарных артерий и 30 пациентов в контрольной группе

было установлено, что высокий уровень С-реактивного белка ассоциируется с низким содержанием адипонектина. Кроме того, была установлена обратная связь между уровнем экспрессии С-реактивного белка и адипонектина в подкожно-жировой клетчатке [35]. Также на фоне терапии гликлазидом было выявлено снижение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) с $2,5 \pm 1,8$ до $1,8 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,05$) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО) альфа (статистически недостоверное), которое способствует прогрессированию инсулинорезистентности за счет снижения активности инозитол-3-киназы, повышения уровня свободных жирных кислот, уменьшения экспрессии генов GLUT-4 в бета-клетках, в результате чего снижается их секреторная функция. Снижением уровня воспалительных цитокинов можно объяснить и уменьшение концентрации молекул адгезии (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) на фоне терапии гликлазидом: с $623,12 \pm 61,17$ до $370,14 \pm 49,92$ нг/мл [19]. ICAM-1 экспрессируются на сосудистом эндотелии и моноцитах. Основной функцией ICAM-1 является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. В настоящий момент известно, что препараты сульфонилмочевины различаются в отношении сердечно-сосудистых рисков, и это можно объяснить их селективностью в отношении K_{ATP} -зависимых каналов [27], которые делятся на два подтипа: SUR1 и SUR2. Известно, что в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках представлены рецепторы SUR 2A и SUR 2B. Во время ишемии за счет открытия K_{ATP} -зависимых каналов происходит расслабление гладкомышечной мускулатуры, а следовательно, дилатация сосудов, что уменьшает ишемическое повреждение. На фоне неселективных препа-

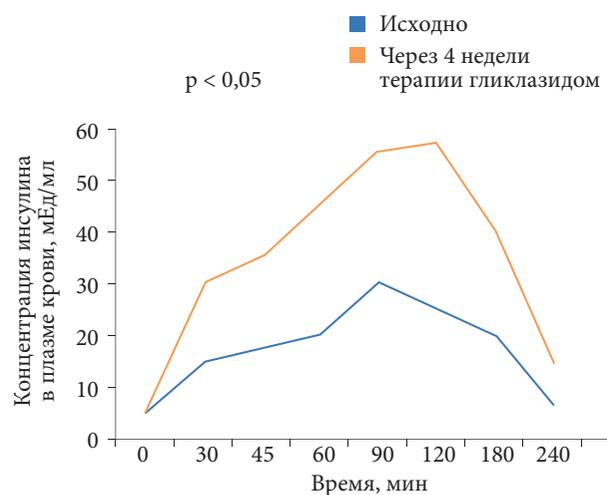
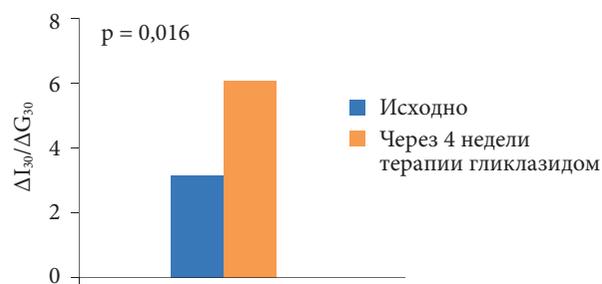


Рис. 3. Изменение концентрации инсулина после стандартного завтрака через 4 недели терапии гликлазидом [41]



$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ – индекс ранней фазы секреции инсулина (отношение изменения уровня инсулина к изменению уровня глюкозы в течение 30 минут после еды).

Рис. 4. Изменение ранней фазы секреции инсулина через 4 недели терапии гликлазидом [41]

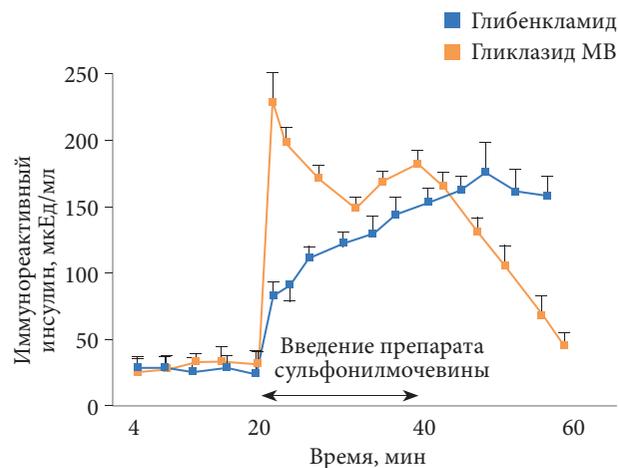


Рис. 5. Влияние гликлазида МВ на восстановление раннего пика секреции инсулина [42]

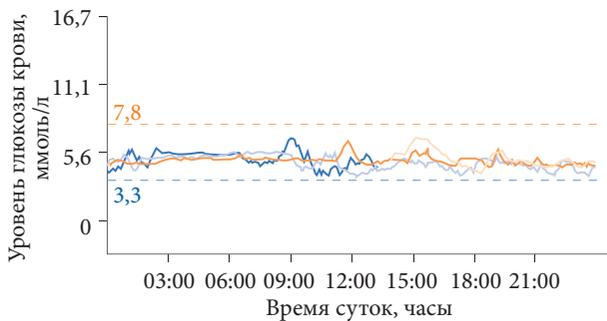


Рис. 6. Данные суточного мониторинга глюкозы у пациентки Т.



Рис. 7. Комплексное действие гликлазида МВ

ратов сульфонилмочевины эти каналы закрываются, что приводит к нарушению реперфузии миокарда во время ишемии [33, 36, 37]. Гликлазид МВ обладает избирательной чувствительностью к подтипу SUR1, за счет чего не нарушает механизм ишемического preconditionирования. В исследовании у пациентов с СД 2 типа и стабильной стенокардией перенесенная ишемия на фоне физической нагрузки приводила к увеличению времени, необходимого для возникновения депрессии сегмента ST при повторном тесте на фоне терапии гликлазидом МВ (с 486 до 537 с;

$p < 0,001$), чего не происходило на фоне терапии глибенкламидом [28]. По данным Национального французского регистра пациентов с острым инфарктом миокарда, больные, получавшие до инфаркта миокарда гликлазид, имели более низкую госпитальную летальность (2,9%), чем пациенты, получавшие глибенкламид (7,5%) или инсулинотерапию (9,4%).

В дополнение к эффективному сахароснижающему действию гликлазид (единственный из препаратов сульфонилмочевины), скорее всего за счет антиоксидантной активности, снижает апоптоз бета-клеток [15, 38, 39]. Кроме того, было показано, что гликлазид восстанавливает бета-клетки: при исследовании *in vitro* выявлено увеличение экспрессии гена PDX-1, который участвует в дифференцировке бета-клеток и маркера пролиферации Ki67 [31]. Этим можно объяснить более позднее начало инсулинотерапии у пациентов, получающих гликлазид. На фоне терапии гликлазидом в течение 4 недель отмечается увеличение концентрации инсулина на прием пищи (рис. 3–5) [40–42]. Приведем клинический пример, иллюстрирующий высокий профиль безопасности сахароснижающей терапии препаратами сульфонилмочевины.

Клинический случай

Пациентка Т., 66 лет, с диагнозом «СД 2 типа» длительно наблюдается на кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования. Длительность СД – 7 лет, первые 2 из которых женщина контролировала гликемию с помощью диетотерапии, затем была переведена на метформин в дозе 2000 мг/сут. Год назад в связи с неудовлетворительной компенсацией СД к терапии был добавлен гликлазид 30 мг/сут. На фоне терапии гликлазидом уровень HbA1c снизился до 6,4%. По данным суточного мониторинга глюкозы (рис. 6), на фоне

хорошей компенсации углеводного обмена, эпизодов гипогликемии у пациентки не зарегистрировано.

Заключение

В настоящий момент поддержание хронической гипергликемии во избежание гипогликемии представляется необоснованной терапевтической стратегией. Достижение целевых уровней гликемии позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, что было показано во многих крупных исследованиях, в том числе DIGAMI, ADVANCE и UKPDS. Нет четких доказательств опасности эпизодов легкой гипогликемии при условии сохранной чувствительности к ним, в отсутствие выраженных сосудистых осложнений и при умении правильно купировать первые симптомы гипогликемии. Что касается сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины, отметим: ни одно крупномасштабное исследование не доказало увеличения смертности пациентов на фоне терапии современными препаратами сульфонилмочевины, в том числе после инфаркта миокарда [20, 43, 44] (за исключением исследования UGDP, но в нем использовался препарат первого поколения толбутамид, не применяемый в настоящее время). Более того, имеется большая доказательная база плейотропного эффекта гликлазида при осложнениях СД (рис. 7), эффективности его сахароснижающего действия, нейтральности в отношении массы тела и безопасности. При назначении препаратов сульфонилмочевины следует учитывать такой аспект, как реакция пациентов на данный вид терапии. Исследование ADOPT показало, что у 34% больных монотерапия препаратами сульфонилмочевины не позволяет достичь гликемического контроля [45]. Это можно объяснить выраженным снижением функции бета-клеток, инсулинорезистентностью, генетическими особенностями, такими как полиморфизм гена CYP2C9*3 (Phe359Leu, ответствен-



ного за синтез фермента, участвующего в метаболизме препаратов сульфонилмочевины), KCNJ11 E23K (повышенная активность K_{ATP} -зависимых каналов), ABCC8(Thr759Thr) (сниженная секреция инсулина), TCF7L2 rs12255372, IRS1 Gly972Arg,

NOS1APrs10494366. Максимальный сахароснижающий эффект данной группы препаратов реализуется уже на половине максимальной дозы, и дальнейшего увеличения дозы следует избегать. Кроме того, необходимо учитывать сопутствующую терапию, так

как некоторые препараты могут усиливать гликемический эффект сульфонилмочевины, в частности статины – за счет ингибирования ферментов CYP 450 3A4 и CYP 450 29C, которые участвуют в метаболизме препаратов сульфонилмочевины [40].

Литература

1. Kyvik K.O., Nystrom L., Gorus F. et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. № 3. P. 377–384.
2. <http://medic.ossn.ru/activity/research/complete/3729/>
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
4. 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.
5. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. 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.
6. 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.
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. Bagg W. Cardiac and endothelial function is unaffected by short-term intensive glycaemic control in patients with type-2 diabetes mellitus // *Int. Med. J.* 2001. Vol. 31. № 4. P. A1. Abstr.
9. Abraira C., Colwell J.A., Nuttall F.Q. et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM): results of the feasibility trial // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1113–1123.
10. Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 15. P. 1410–1418.
11. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.
12. Szabo T., Geller L., Merkely B. et al. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect? // *Life Sci.* 2000. Vol. 66. № 26. P. 2527–2541.
13. Bell D.S. Bed in bed syndrome – a hypothesis // *Diabetes Obes. Metab.* 2006. Vol. 8. № 3. P. 261–263.
14. Lee S.P., Yeoh L., Harris N.D. et al. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 6. P. 1535–1542.
15. Maedler K., Carr R.D., Bosco D. et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 1. P. 501–506.
16. Strachan M.W., Deary I.J., Ewing F.M., Frier B.M. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 3. P. 305–312.
17. Woodward M., Patel A., Zoungas S. et al. Does glycemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 12. P. 2491–2495.
18. 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.
19. Papanas N., Tziakas D., Chalikias G. et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients // *Diabetes. Metab.* 2006. Vol. 32. № 4. P. 671–674.
20. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. 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.
21. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.
22. O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // *J. Diabetes Complications*. 2000. Vol. 14. № 4. P. 201–206.
23. Sliwinska A., Blasiak J., Kasznicki J., Drzewoski J. In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // *Chem. Biol. Interact.* 2008. Vol. 173. № 3. P. 159–165.
24. Jennings P.E., Belch J.J. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide // *Metabolism*. 2000. Vol. 49. № 2. Suppl. 1. P. 23–26.
25. 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.
26. Renier G., Mamputu J.C., Serri O. Benefits of gliclazide in the atherosclerotic process: decrease in monocyte adhe-



- sion to endothelial cells // *Metabolism*. 2003. Vol. 52. № 8. Suppl. P. 13–18.
27. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart. J.* 2011. Vol. 32. № 15. P. 1900–1908.
 28. Bilinska M., Potocka J., Korzeniowska-Kubacka I., Piotrowicz R. 'Warm-up' phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas // *Coron. Artery Dis.* 2007. Vol. 18. № 6. P. 455–462.
 29. Keaney J.F. Jr., Guo Y., Cunningham D. et al. Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 98. № 2. P. 386–394.
 30. Mehta A., Yang B., Khan S. et al. Oxidized low-density lipoproteins facilitate leukocyte adhesion to aortic intima without affecting endothelium-dependent relaxation. Role of P-selectin // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15. № 11. P. 2076–2083.
 31. 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.
 32. Mamputu J.C., Renier G. Signalling pathways involved in retinal endothelial cell proliferation induced by advanced glycation end products: inhibitory effect of gliclazide // *Diabetes Obes. Metab.* 2004. Vol. 6. № 2. P. 95–103.
 33. Scognamiglio R., Negut C., De Kreutzenberg S.V. et al. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 2. P. 179–184.
 34. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin; more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care*. 2003. P. 2442–2450.
 35. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue // *Circulation*. 2003. Vol. 107. № 5. P. 671–674.
 36. Kristiansen S.B., Lofgren B., Nielsen J.M. et al. Comparison of two sulfonylureas with high and low myocardial K(ATP) channel affinity on myocardial infarct size and metabolism in a rat model of type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. № 2. P. 451–458.
 37. Loubani M., Fowler A., Standen N.B., Galinanes M. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 515. № 1–3. P. 142–149.
 38. Saravanan G., Pomurugan P. Beneficial effect of S-allylcysteine (SAC) on blood glucose and pancreatic antioxidant system in streptozotocin diabetic rats // *Plant. Foods Hum. Nutr.* 2010. Vol. 65. № 4. P. 374–378.
 39. Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. Vol. 70. № 3. P. 291–297.
 40. Sultanpur C., Satyanarayana S., Reddy N. et al. Drug-drug interaction between pravastatin and gemfibrozil (anti-hyperlipidemic) with gliclazide (antidiabetic) in rats // *J. Young Pharm.* 2010. Vol. 2. № 2. P. 152–155.
 41. 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 // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2011. Vol. 124. № 2. P. 172–176.
 42. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al. Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992. Vol. 18. № 3. P. 197–206.
 43. Brady P.A., Al-Suwaidi J., Kopecky S.L., Terzic A. Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction // *Circulation*. 1998. Vol. 97. № 7. P. 709–710.
 44. Mellbin L.G., Malmberg K., Norhammar A. et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial // *Eur. Heart. J.* 2008. Vol. 29. № 2. P. 166–176.
 45. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.

Эндокринология

Cardiovascular risk and optimization of type 2 diabetes therapy

A.S. Ametov, N.A. Chernikova, Ye.A. Yermakova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Endocrinology and Diabetology Department

Contact person: Nataliya Albertovna Chernikova, nachendoc@yandex.ru

The authors discuss suitability of therapeutic strategy of maintaining chronic low hyperglycemia to avoid hypoglycemic episodes during the treatment with sulfonylureas. Using the example of modified release gliclazide the authors have demonstrated that therapy with modern sulfonylureas was not associated with increased risk of adverse cardiovascular outcomes and death. Nevertheless, during therapy choice individual characteristics of the patient should be considered including preserved awareness of hypoglycaemia, presence of significant vascular complications, function of beta-cells, concomitant therapy, etc.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, sulfonylureas, cardiovascular safety, gliclazide MR



¹ ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
последипломного
образования
Минздрава
России», кафедра
эндокринологии
и диабетологии
² «Санофи Россия»

Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа – результат индивидуализации сахароснижающей терапии

Т.Ю. Демидова¹, Я.М. Пахомов², Ф.Т. Абаева²

Адрес для переписки: Татьяна Юльевна Демидова, t.y.demidova@gmail.com

Авторы обсуждают вопрос выбора гипогликемического препарата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, исходя из критериев эффективности, частоты развития гипогликемии и влияния на сердечно-сосудистую систему, в качестве стартовой терапии в дебюте заболевания и «второго» терапевтического агента для интенсификации сахароснижающей терапии. Показано, что у пациентов с исходно высоким уровнем гликированного гемоглобина препаратом выбора при инициации терапии, а также при интенсификации терапии на фоне недостижения контроля монотерапией метформином может быть препарат сульфонилмочевины длительного действия (например, глимепирид) благодаря высокой сахароснижающей активности, низкому риску развития гипогликемии и устойчивому продолжительному эффекту. Анализ данных продолжительных клинических исследований не подтверждает гипотезу о значительных преимуществах применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 по сравнению с препаратами сульфонилмочевины в отношении сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипогликемия, метформин, глимепирид, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, сердечно-сосудистый риск

Среди большого количества таблетированных гипогликемических средств выраженным сахароснижающим действием и заметным влиянием

на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в сочетании с высоким профилем безопасности характеризуются только метформин, препараты сульфо-

нилмочевины и глиптины. По поводу места определенного класса препаратов в алгоритме терапии больных сахарным диабетом (СД) 2 типа ведутся активные дискуссии, причем чаще всего предметом обсуждения становятся степень эффективности, частота развития гипогликемии и влияние лекарственных средств на сердечно-сосудистый риск пациентов.

Согласно позиции экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) в отношении стратегии выбора гипогликемических препаратов, алгоритм терапии должен учитывать последовательно пять основных критериев: эффективность, частоту и тяжесть эпизодов гипогликемии, влияние на массу тела, частоту развития побочных эффектов и стоимость лечения. При этом целесообразность назначения того или иного класса препаратов оценивается по совокупности преимуществ и недостатков



его применения у конкретного пациента [1].

Эффективность бигуанидов (метформина) и препаратов сульфонилмочевины доказана в крупномасштабных исследованиях и подтверждена годами активного применения в мировой клинической практике. Снижение уровня HbA1c на фоне монотерапии препаратами этих групп сопоставимо и достигает 1–2%. Но если метформин на протяжении многих лет остается «золотым стандартом» в лечении пациентов с СД 2 типа, то применение препаратов сульфонилмочевины иногда ограничивается по причине возможного риска развития гипогликемии.

В этой связи благодаря снижению уровня HbA1c на 0,5–1,0% [2] на фоне монотерапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в отсутствие высокой частоты развития побочных эффектов, в том числе гипогликемии, а также отрицательного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы, применение глиптинов представляется клинически привлекательным. При этом ряд клинических исследований продемонстрировал относительно невысокую эффективность монотерапии иДПП-4 в достижении целевых показателей гликемии. Так, F.X. Pi-Sunyer и соавт. изучали эффективность монотерапии вилдаглиптином в течение 24 недель у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и средним уровнем HbA1c 8,4%. За этот период на фоне лечения вилдаглиптином уровень HbA1c снизился на 0,7% ($p < 0,001$), а целевого значения HbA1c достигли лишь 30% пациентов [3]. В похожем исследовании P. Aschner и соавт. оценивали эффективность иДПП-4 ситаглиптина по сравнению с плацебо у 740 пациентов с СД 2 типа и средним уровнем HbA1c 8%. В результате через 24 недели терапии уровень HbA1c удалось снизить на 0,79% ($p < 0,001$), при этом целевого значения HbA1c достиг 41% пациентов [4]. Данные этих исследований

показывают относительно невысокую эффективность иДПП-4 в достижении целевых параметров углеводного обмена у пациентов со значительно повышенным уровнем HbA1c (более 8%).

Как показано в ходе клинических исследований, препараты сульфонилмочевины длительного действия характеризуются высокой эффективностью. Так, данные исследования D. Schade и соавт., которое продолжалось 22 недели и включало 247 пациентов, из которых 80 человек с исходным средним уровнем HbA1c 9,1% получали глимепирид, показали значительно более высокую эффективность глимепирида по сравнению с плацебо: снижение уровня HbA1c составило 1,4% ($p < 0,001$). За весь период исследования эпизодов гипогликемии не зафиксировано [5]. Результаты работы D. Schade и соавт. были подтверждены через 10 лет в исследовании в условиях реальной клинической практики, когда X.-H. Guo и соавт. оценивали эффективность глимепирида в качестве стартовой сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа. Через 16 недель снижение уровня HbA1c составило 1,7% ($8,6 \pm 1,6\%$ в начале исследования и $6,9 \pm 0,9\%$ в конце; $p < 0,001$), что позволило говорить о достижении целевого гликемического контроля ($HbA1c < 7\%$) в группе лечения глимепиридом. Частота эпизодов гипогликемии в группе пациентов, получавших глимепирид, была минимальной и составила 3,1%. Корреляция между частотой возникновения гипогликемии и дозой препарата отсутствовала: у пациентов, принимавших глимепирид в дозе 1, 2 и 4 мг, частота гипогликемии составила 8,1, 0 и 2,5% соответственно. Исследователи считают, что высокая частота подтвержденной гипогликемии у пациентов, принимавших 1 мг глимепирида, может быть объяснена высокой чувствительностью к глимепириду у лиц с впервые выявленным СД 2 типа [6]. Таким образом, в ходе клинических исследований

была доказана эффективность и безопасность монотерапии препаратами сульфонилмочевины длительного действия (глимепиридом) в качестве стартовой терапии у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c в дебюте заболевания, поскольку эта схема лечения позволяет добиться целевой компенсации СД при низком риске развития гипогликемии.

Одним из самых актуальных представляется вопрос выбора препарата для интенсификации сахароснижающей терапии, особенно в связи с недавним пересмотром сроков и показаний к интенсификации сахароснижающей терапии. Согласно современным алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, при недостижении целей терапии в течение 6 месяцев необходимо добавление дополнительного терапевтического агента, в качестве которого могут выступать препараты из группы иДПП-4 или препараты сульфонилмочевины [2]. Учитывая высокую значимость проблемы выбора «второго» препарата, проведено большое количество исследований, посвященных применению иДПП-4 и препаратов сульфонилмочевины у пациентов с декомпенсированным СД 2 типа на фоне монотерапии метформином.

В 20-недельном исследовании G. Charpentier и соавт. оценивали эффективность применения глимепирида у пациентов, не достигших полной компенсации СД 2 типа на фоне монотерапии метформином, в сравнении с монотерапией метформином или глимепиридом. Итоговое снижение уровня HbA1c в группе комбинированной терапии составило $0,74 \pm 0,96\%$ ($p < 0,001$), в то время как на фоне монотерапии метформином и глимепиридом было отмечено повышение уровня HbA1c на 0,07% ($p < 0,001$) и 0,27% ($p < 0,001$) соответственно, что свидетельствовало о высокой эффективности комбинированной терапии. Помимо этого, у пациентов, получавших комбинацию

Эндокринология



метформина и глимепирида, выявлено значительное снижение уровня гликемии натощак и постприандиальной гликемии, соответственно на $1,8 \pm 2,2$ и $2,6 \pm 3,9$ ммоль/л ($p < 0,001$) [7]. Частота гипогликемии у пациентов, получавших глимепирид, метформин и их комбинацию, составила 13, 11 и 22% соответственно. Анализируя полученные данные, следует обратить внимание на то, что исходное среднее значение HbA1c 6,42% (менее 6,5%) после назначения глимепирида, который в данном исследовании титровался сразу с 2 мг и до 6 мг, снизилось до 5,68% ($p < 0,001$). Известно, что столь низкие целевые значения HbA1c допустимы лишь для молодых пациентов, без серьезных сопутствующих заболеваний и склонности к гипогликемическим реакциям, с небольшой длительностью СД. Подчеркнем, что определение верхней границы диапазона HbA1c 6% неправомерно в случае развития гипогликемических реакций. На наш взгляд, достижение уровня HbA1c 5,68% в данном исследовании было неоправданно жесткой целью гликемического контроля для большинства пациентов, участвовавших в нем и получавших дополнительно к метформину глимепирид. Во многом указанные факторы predisполагают к повышению

риска гипогликемии и объясняют полученные результаты. Помимо этого, агрессивная тактика титрации дозы, применяемая в данном исследовании, противоречит рутинной практике, не соответствует современным требованиям, предъявляемым к терапии больных СД 2 типа, и не поддерживается многими практикующими эндокринологами.

В ходе российского observationalного исследования с участием 279 пациентов с СД 2 типа, в котором оценивали эффективность и безопасность применения глимепирида в сочетании с метформинном на протяжении 6 месяцев, были получены данные, отличающиеся от результатов работы G. Charpentier и соавт. Через 6 месяцев терапии отмечено достоверное улучшение основных параметров углеводного обмена: снижение уровня HbA1c ($с 7,9 \pm 0,6$ до $6,9\%$; $p < 0,001$), гликемии натощак ($с 8,3 \pm 1,4$ до $6,1$ ммоль/л; $p < 0,001$) и постприандиальной гликемии ($с 10,4 \pm 2,0$ до $7,3$ ммоль/л; $p < 0,001$). К концу исследования 57% пациентов удалось достичь уровня HbA1c $< 7\%$. При этом исследование показало, что комбинация метформина и глимепирида обладает хорошим профилем безопасности: в частности, после завершения титрации дозы глимепирида частота симптоматической гипогликемии составила 6,1%. Подробный анализ выявил полное отсутствие эпизодов тяжелой и бессимптомной гипогликемии и наличие единичных случаев ночной гипогликемии, частота всех эпизодов суммарно составила менее 1% за весь период наблюдения ($p < 0,001$). У 93% пациентов не отмечено ни одного эпизода гипогликемии, при этом более чем у половины из них достигнуто целевое значение HbA1c ($p < 0,001$) [8].

Итак, в исследовании G. Charpentier и соавт. у пациентов с исходно низким уровнем HbA1c (6,42%) наблюдался высокий риск гипогликемии (22%) на фоне значимого сахароснижающего эффекта (снижение уровня HbA1c на $0,74 \pm$

0,96%) комбинированной терапии метформинном и глимепиридом. А в российском observationalном исследовании, где исходный уровень HbA1c у пациентов составил $7,9 \pm 0,6\%$, отмечались высокий уровень безопасности (частота гипогликемии 6,1%) и более высокая эффективность комбинации метформина и глимепирида (снижение HbA1c на 1,1%). Сопоставление результатов этих двух исследований позволяет говорить об увеличении потенциального риска гипогликемии при применении глимепирида в комбинации с метформинном у лиц с незначительно повышенным уровнем HbA1c, с одной стороны, и о снижении риска гипогликемии при применении глимепирида в комбинации с метформинном у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c – с другой.

Применение фиксированной комбинации метформина и глимепирида также сопровождается улучшением гликемического контроля у пациентов и низким риском гипогликемии, что было продемонстрировано в наблюдательном многоцентровом исследовании PERSIST [9], целью которого была оценка приверженности терапии фиксированной комбинацией глимепирида и метформина в течение 6 месяцев у пациентов с СД 2 типа. Через 6 месяцев 87,2% пациентов продолжили терапию, что сопровождалось улучшением контроля гликемии и привело к статистически значимому снижению уровня HbA1c (7,17% по сравнению с исходным 8,92%; $p < 0,001$). Только 3,06% пациентов прекратили лечение из-за недостаточной эффективности терапии (рис. 1). Частота гипогликемии составила 2,98%, причем эпизодов гипогликемии, квалифицируемых как серьезные нежелательные явления, отмечено не было.

Существуют данные схожих по дизайну исследований, в которых изучали эффективность комбинации метформина с глитинами. Их результаты продемонстрировали менее выражен-

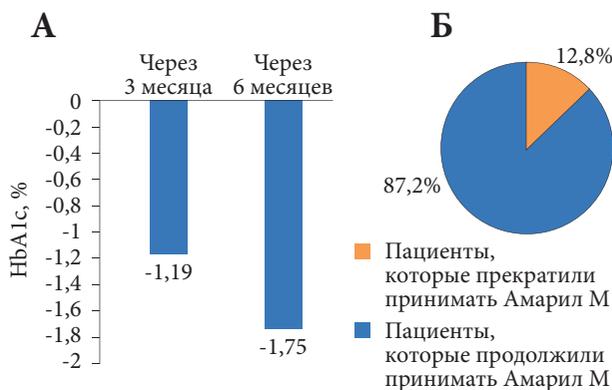


Рис. 1. Результаты исследования PERSIST: динамика уровня HbA1c по сравнению с исходным значением (А), контроль приверженности пациентов лечению через 6 месяцев после начала терапии (Б)



ный гипогликемический эффект такой комбинации по сравнению с терапией метформином в сочетании с глимепиридом. Так, в работе E. Vosi и соавт. на фоне интенсификации терапии вилдаглиптином изменение уровня HbA1c по сравнению с группой плацебо-контроля составило 1,1% ($p < 0,001$). Однако в группе с исходным значением HbA1c 7,9–8,5% целевого уровня HbA1c через 24 недели терапии достигли 31,4% пациентов, а в группе с исходным значением HbA1c $> 8,5\%$ – всего 16,3%. Более значимые результаты получены в группе с исходным уровнем HbA1c $< 7,9\%$, где целевых значений гликемии достигли 54,4% пациентов [10]. В похожем исследовании B. Charbonnel и соавт. [11] с применением ситаглиптина у пациентов, не достигших контроля СД на фоне монотерапии метформином (HbA1c $7,96 \pm 0,81\%$), снижение уровня HbA1c за 24 недели составило 0,65% ($p < 0,001$). При этом менее половины (47%) участников исследования достигли целевого значения HbA1c $< 7\%$. Результаты данных исследований позволяют сделать вывод о невысокой сахароснижающей активности иДПП-4 у пациентов со значительно повышенным уровнем HbA1c на фоне монотерапии метформином.

Согласно современным подходам к лечению СД 2 типа, для обеспечения должного контроля недостаточно доказательств эффективности проводимого лечения – необходимы данные, подтверждающие высокий профиль безопасности того или иного терапевтического вмешательства. В связи с этим, помимо контроля стандартных показателей углеводного обмена, обязателен контроль частоты и тяжести гипогликемии, являющейся, как известно, самостоятельным механизмом, приводящим к ухудшению состояния углеводного обмена и развитию осложнений СД 2 типа.

Ряд сравнительных исследований, проведенных с использованием глимепирида и иДПП-4

в качестве препаратов для интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов, не достигших компенсации СД 2 типа на фоне приема метформина, показал эффективность глимепирида в качестве терапевтического агента, достоверно снижающего уровень HbA1c, однако параллельно с этим выявил и риск гипогликемии. Так, в исследовании E. Ferrannini и соавт. 2789 пациентов, не достигших контроля заболевания при монотерапии метформином, были рандомизированно распределены на 2 группы: лечения глимепиридом или вилдаглиптином в течение 52 недель. Среднее значение HbA1c на старте исследования составило 7,3% в обеих группах. Через 52 недели амплитуда снижения HbA1c оказалась одинаковой в обеих группах: $-0,44\%$ ($p < 0,001$) в группе приема вилдаглиптина и $-0,53\%$ ($p < 0,001$) в группе применения глимепирида, при этом максимальное снижение HbA1c (до 6,6%) было достигнуто у пациентов, получавших глимепирид, на 16-й неделе терапии и сохранялось примерно на том же уровне до конца исследования (рис. 2) [12]. Частота гипогликемии в группе пациентов, получавших глимепирид, составила 16,2%. Отметим, что в этом исследовании вновь применялась довольно агрессивная методика титрования дозы глимепирида. Увеличение дозы глимепирида на 1 мг производилось начиная с 4-й недели и было обязательным для всех пациентов при определении уровня глюкозы плазмы натощак $> 6,2$ ммоль/л (рис. 3). При этом известно, что у пациентов с СД 2 типа уровень глюкозы плазмы натощак сильно варьирует, зависит от количества углеводов, принятых накануне вечером, и определяется ночной продукцией глюкозы печенью [13], влияние на которую оказывает только метформин, но не глимепирид. В связи с этим увеличение дозы глимепирида вряд ли можно расценивать как клинически оправданный шаг для снижения повы-

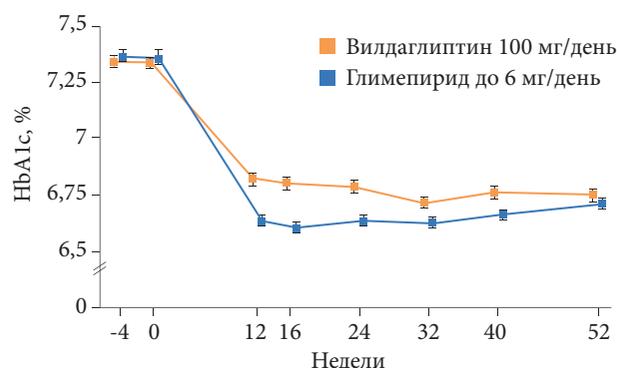


Рис. 2. Исследование эффективности вилдаглиптина и глимепирида у пациентов, не достигших компенсации СД 2 типа на фоне монотерапии метформином [12]

шенного уровня глюкозы плазмы натощак ($> 6,2$ ммоль/л).

В еще одном похожем исследовании R. Arechavaleta и соавт. изучали эффективность интенсификации терапии ситаглиптином в сравнении с глимепиридом. Амплитуда снижения HbA1c через 30 недель в группах глимепирида и ситаглиптина составила $-0,54$ и $-0,47\%$, частота эпизодов гипогликемии – 22 и 7% соответственно ($p < 0,001$). Отметим, что у пациентов из группы лечения глимепиридом в начале исследования был невысокий уровень HbA1c – $7,49 \pm 0,74\%$, а критерием включения в исследование был уровень HbA1c 6,5–9,0% [14] (рис. 4).

В двухлетнем международном исследовании B. Gallwitz и соавт. оценивали эффекты глимепирида и линаглиптина у пациентов с декомпенсированным СД 2 типа на фоне монотерапии метформином. Средний уровень HbA1c у пациентов из группы приема глимепирида составлял 7,7%, в том числе 21% пациентов имели HbA1c $< 7\%$, а 46% пациентов – уровень HbA1c в диапазоне от 7 до 8%. К концу исследования эффективность интенсификации терапии в группе глимепирида и линаглиптина была расценена как равная. Анализ числа гипогликемических реакций выявил достоверно меньшую их частоту в группе приема линаглиптина, чем в группе приема глимепирида (7% по сравнению с 36%; $p < 0,0001$) [15]. Однако

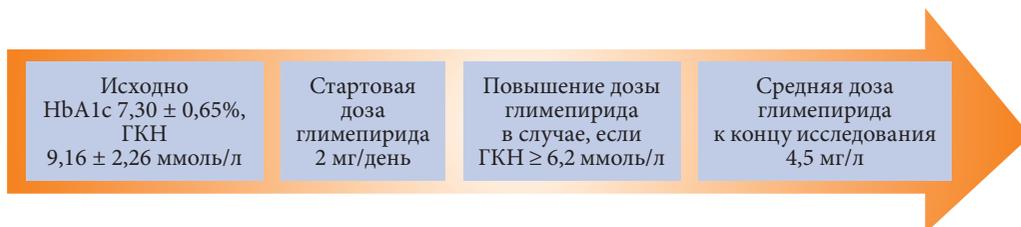


в этой связи следует обратить внимание на такую особенность дизайна исследования, как критерии включения по уровню HbA1c: 6,5–10,0% у пациентов на фоне монотерапии метформином и 6,0–9,0% у больных, получающих метформин в комбинации с любым другим гипогликемическим препаратом. Даже если не учитывать того, что в исследовании не был применен принцип индивидуализации целей лечения, возникает сомнение в необходимости интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с исходным HbA1c в диапазоне 6,0–7,0%. Кроме того, в данной работе, как и в исследовании E. Ferrannini и соавт., титрование дозы глимепирида производилось по уровню глюкозы плазмы натощак > 6,1 ммоль/л, определяемом при самоконтроле. Напомним: в целом общепринято, что добавление к терапии препаратов сульфонилмочевины или увели-

чение их дозы осуществляется для коррекции гликемических параметров в прандиальном состоянии, с учетом механизма действия препарата. Необходимость титрования дозы глимепирида определяется показателями постпрандиальной гликемии и гликемии в течение дня, а не уровнем глюкозы плазмы натощак. Таким образом, углубленный анализ дизайна трех сравнительных исследований [12, 14, 15] позволил выявить особенности, которые могли привести к увеличению частоты побочных эффектов, в первую очередь гипогликемии, имея в виду гипогликемический потенциал препаратов сульфонилмочевины. Общим недостатком этих исследований следует признать относительно невысокий исходный уровень HbA1c (в среднем 7,3, 7,5 и 7,7% соответственно) и неоправданно быстрое наращивание дозы глимепирида. Примечательно, что в схожем

по дизайну прямом сравнительном исследовании, проведенном S. Srivastava и соавт., у пациентов с высоким исходным уровнем HbA1c (8,2 и 8,3%), принимавших глимепирид и ситаглиптин, была показана более высокая эффективность глимепирида при сходном профиле безопасности [16] (рис. 5, 6), что подтверждает нашу гипотезу.

В этой связи вызывает интерес исследование M. Nauck и соавт., которое было посвящено сравнению влияния глимепирида и аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида на состояние углеводного обмена у пациентов с недостаточной компенсацией СД на фоне монотерапии метформином, исходное значение HbA1c в среднем составило 8,4%. Снижение уровня HbA1c было сопоставимым у пациентов, получающих лираглутид и глимепирид (-0,6 и -0,5% соответственно; $p < 0,001$), и не отмечалось у пациентов, продолжавших монотерапию метформином (+0,3%; $p < 0,001$), при этом были выявлены эпизоды нетяжелой гипогликемии как в группе приема лираглутида, так и в группе приема глимепирида (5 и 24% соответственно; $p < 0,0001$). К окончанию исследования (через 26 недель терапии) целевое значение HbA1c < 6,5% было достигнуто лишь у 14,5% пациентов, а HbA1c < 7,0% – у 23,5% больных СД, получавших глимепирид. При этом дизайн и протокол исследования не требовали индивидуализации целей терапии, что на современном этапе является неотъемлемым условием выбора терапевтической стратегии. Отметим полное отсутствие тяжелых гипогликемических реакций в данном исследовании, что, предположительно, обусловлено исходно высоким уровнем HbA1c (8,4%) у пациентов [17]. Таким образом, в исследованиях с участием пациентов, у которых исходное значение HbA1c составляло 7,9% и более [5, 6, 8, 17], тяжелых гипогликемических реакций не наблюдалось вовсе,



Здесь и на рис. 4 и 5: ГКН – глюкоза крови натощак.

Рис. 3. Особенности дизайна исследования E. Ferrannini и соавт. [12]: схема назначения глимепирида



Рис. 4. Особенности дизайна исследования R. Arechavaleta и соавт. [14]: схема назначения глимепирида

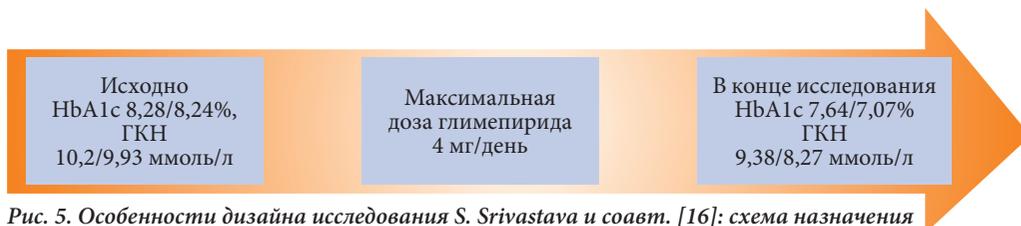


Рис. 5. Особенности дизайна исследования S. Srivastava и соавт. [16]: схема назначения глимепирида

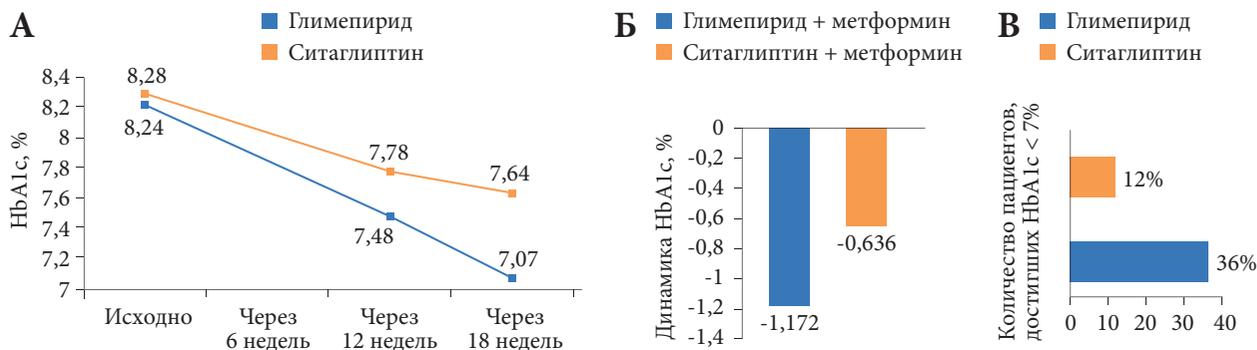


Рис. 6. Эффективность ситаглиптина и глимепирида у пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем сахарного диабета на фоне монотерапии метформином (по данным S. Srivastava и соавт. [16]): А, Б – динамика уровня HbA1c по сравнению с исходными данными; В – количество пациентов, достигших целевого уровня HbA1c

а частота эпизодов гипогликемии была значительно ниже, чем в других упомянутых исследованиях, в которых исходный уровень HbA1c был невысоким, что подтверждает хороший профиль безопасности глимепирида на фоне качественной компенсации СД 2 типа. Данные, полученные в ходе большинства исследований, свидетельствуют о более высокой частоте развития гипогликемии на фоне приема глимепирида по сравнению с иДПП-4 и аналогами ГПП-1. Однако сравнительный анализ дизайна и результатов этих исследований позволяет подчеркнуть, что для формирования индивидуальных целей терапии необходима оценка степени исходной гипергликемии и уровня HbA1c. Все ведущие диабетические сообщества признают оправданным персональный подход и указывают на важность индивидуализации целей и тактики сахароснижающей терапии, которые требуются и в повседневной клинической практике. При значительном повышении уровня HbA1c требуется мощное терапевтическое вмешательство, которое обеспечивает назначение глимепирида, при этом риск гипогликемии оказывается минимальным, а целевая коррекция углеводных параметров – достижимой. Использование иДПП-4 более приемлемо у пациента с умеренным повышением HbA1c, преимущественной постпрандиальной гипер-

гликемией или при склонности к гипогликемии в анамнезе. Учитывая сложный многофакторный механизм регуляции углеводного обмена, в каждом клиническом случае необходимо учитывать риски и преимущества применения того или иного препарата и принимать решение на основании полной клинической картины, не ограничиваясь уровнем HbA1c или глюкозы плазмы натощак. Конечной целью любого подхода, который используется для нормализации гликемии, является снижение частоты и темпов развития поздних осложнений СД 2 типа. В связи с этим отсутствие отрицательного влияния терапии на состояние миокарда и сердечно-сосудистую систему в целом является очень важной характеристикой препарата, применяющегося у пациента с СД 2 типа. По этой же причине весьма ценно наличие у гипогликемического препарата кардиопротективного плейотропного эффекта. Данные анализа предварительных исследований, не связанных с сердечно-сосудистыми прямыми конечными точками, свидетельствовали о положительном влиянии иДПП-4 на состояние миокарда больных СД 2 типа [18]. Однако недавно проведенные исследования не подтвердили наличие данного эффекта. Так, в исследовании EXAMINE, проводившееся в 49 странах мира, было

включено 5380 пациентов, рандомизированных в группы приема иДПП-4 алоглиптина либо плацебо в двойном слепом режиме в дополнение к стандартной (базовой) терапии СД 2 типа на фоне факторов риска острых сердечно-сосудистых осложнений. Первичная конечная точка (показатель частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта) с одинаковой частотой отмечалась у пациентов, получавших алоглиптин и плацебо (11,3 и 11,8% соответственно; $p < 0,001$). У пациентов, принимавших алоглиптин, уровень HbA1c был ниже, чем в группе плацебо: средняя величина изменения по отношению к исходному значению составила $-0,33$ и $+0,03\%$ соответственно ($p < 0,001$). Частота гипогликемии и других побочных эффектов в обеих группах была сходной. Первичная цель исследования EXAMINE, заключавшаяся в том, чтобы продемонстрировать безопасность иДПП-4 алоглиптина для сердечно-сосудистой системы, была достигнута, однако положительное влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы (вторичная цель), а значит и его кардиопротективные преимущества, доказать не удалось [19]. Более крупное, двухлетнее многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование IV фазы SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin assessment of vascular

эндокринология



outcomes recorded in patients with diabetes mellitus trial) [20] включало более 16 тысяч пациентов с СД 2 типа, исходным уровнем HbA1c 6,5–12,0% и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или несколькими факторами риска их развития. Первичная конечная точка исследования – составной показатель частоты сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного ишемического инсульта – наблюдалась у 7,3% пациентов, получавших саксаглиптин, и у 7,2% пациентов в группе приема плацебо (отношение рисков (ОР) 1,00; $p = 0,99$ для оценки превосходства и $p < 0,001$ для оценки не меньшей эффективности). Частота достижения вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация вследствие сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) также была примерно одинаковой в обеих группах и составила 12,8% в группе лечения саксаглиптином и 12,4% в группе приема плацебо (ОР = 1,02; $p = 0,66$) (рис. 7). Что касается показателей контроля уровня гликемии, к концу лечения у пациентов в группе приема саксаглиптина степень достижения уровня HbA1c < 7% была выше: 36,2% в сравнении с 27,9% в группе плацебо ($p < 0,001$). Однако в группе лечения саксаглиптином достоверно

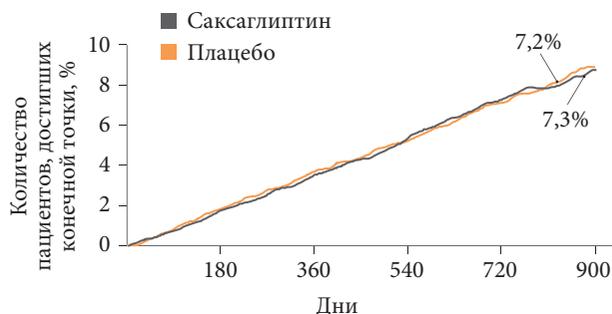
больше пациентов, чем в группе плацебо, перенесли хотя бы один эпизод гипогликемии (15,3% в сравнении с 13,4%; $p < 0,001$), несмотря на то что значительной разницы по частоте госпитализаций вследствие гипогликемии не отмечалось. Неприятной находкой в этом исследовании стало не объясненное патогенетически, но статистически достоверное увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе пациентов, принимавших саксаглиптин (3,5% в сравнении с 2,8% в группе плацебо).

Сахароснижающий эффект иДПП-4, показанный в обоих исследованиях, был весьма умеренным – -0,3% при исходном HbA1c 8,0% за двухлетний период терапии в исследовании SAVOR-TIMI 53 в группе пациентов, принимавших саксаглиптин, и за 36 месяцев лечения в исследовании EXAMINE в группе приема алоглиптина. Авторы исследования SAVOR-TIMI 53 пришли к выводу, что комплексная терапия больных СД 2 типа с применением саксаглиптина является эффективной и безопасной, однако доказать превосходство терапии саксаглиптином в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему над другими видами сахароснижающей терапии им не удалось.

В ходе исследования VIVIDD (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes – Вилдаглиптин при сахарном диабете и дисфункции желудочков) проверяли гипотезу о возможной протективной роли иДПП-4 в лечении пациентов с СД 2 типа и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Пациенты были рандомизированы в группы лечения вилдаглиптином ($n = 128$) и плацебо ($n = 126$). Известно, что контролировать метаболические и гемодинамические показатели у таких пациентов особенно сложно, прогноз становится очень неблагоприятным при достижении III и IV стадий ХСН. При оценке динамики ключевых параметров

состояния миокарда и гормонально-метаболических характеристик больных с I и II стадиями ХСН было показано нейтральное влияние вилдаглиптина, что позволило говорить о безопасности его применения у таких пациентов, однако подтвердить наличие кардиопротективного действия вилдаглиптина не удалось. Состояние пациентов, имевших более выраженные нарушения, соответствующие III стадии ХСН, характеризовалось другими тенденциями. В рамках исследования VIVIDD было установлено ухудшение показателей гемодинамики, объема и функции миокарда левого желудочка у пациентов с СД 2 типа (HbA1c 6,5–10,0%) в сочетании с сердечной недостаточностью III функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). У больных, получавших вилдаглиптин, отмечено значительное увеличение конечно-диастолического ($p = 0,007$) и конечно-систолического объема левого желудочка ($p = 0,06$), а также показателя ударного объема ($p = 0,002$). При этом смертность от любых причин также была выше в группе лечения вилдаглиптином (11 случаев на фоне приема вилдаглиптина против 4 в группе плацебо) [21]. Первый анализ полученных данных не позволяет делать окончательные выводы – слишком мало численна и неоднородна была группа пациентов, включенных в исследование VIVIDD, однако очевидно, что применять иДПП-4 у пациентов с СД и выраженной сочетанной ХСН (III функционального класса по NYHA) нужно с осторожностью.

Таким образом, результаты проведенных исследований не позволяют говорить о значительных преимуществах применения иДПП-4 по сравнению с препаратами сульфонилмочевины в отношении сердечно-сосудистой системы. В достижении должного уровня гликемического контроля иДПП-4 демонстрируют высокий



Двухлетняя выживаемость оценивалась методом Каплана – Мейера.

Рис. 7. Частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема саксаглиптина и плацебо по результатам исследования SAVOR-TIMI 53 [20]

Контроль над диабетом в Ваших руках

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



Единственный
оригинальный препарат
сульфонилмочевины 3 поколения³

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

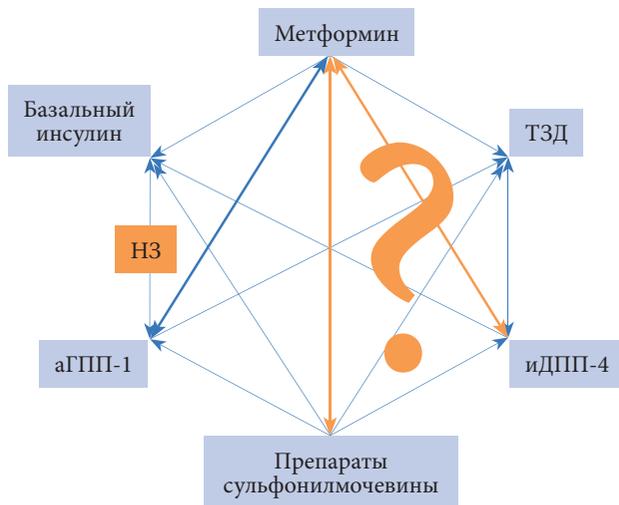
Реклама RU-GU.13.02.27
Регистрационный номер: П N015530/01-070410. Торговое название препарата: Амарил[®]. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевинны III поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). Способ применения и дозь: таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая 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: 1 мг–2 мг–3 мг–4 мг–8 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; другим производным сульфонилмочевин или сульфанлидами; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). С осторожностью: в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, паразитическая). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. В особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Побочное действие: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности «печеночных ферментов» или/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.

1. Schade DS, Jovanovic 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. Пчелинцев. Фармакологические различия препаратов сульфонилмочевинны различных генераций. Клиническая фармакология и терапия, 2009, 18 (2), 2009, 18 (2): 70-74. 3. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств, 18 вып./Лт. 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



аГПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида-1, иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4, НЗ – незарегистрированная комбинация, ТЗД – тиазолидинион.

Рис. 8. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

уровень безопасности, особенно в отношении гипогликемических эпизодов, однако вместе с этим и не столь высокую эффективность по достижению целевого уровня HbA1c у больных с СД 2 типа в стадии декомпенсации. Дополнительное положительное влияние иДПП-4 на состояние сердечно-сосудистой системы, которое было заявлено на основании результатов ряда мета-анализов и данных экспериментальных работ, не подтверждено данными продолжительных кли-

нических исследований. В этой связи представляют интерес выводы, которые сделали эксперты Немецкого института по оценке качества и эффективности в здравоохранении (German Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG) [22]. Они предположили, что только один препарат из группы иДПП-4, ситаглиптин, возможно, имеет минимальные преимущества перед другими препаратами, традиционно применяющимися для лечения больных СД 2 типа. Однако и это предположение высказывается лишь в отношении применения ситаглиптина у больных СД с нормальной массой тела, тогда как у остальных пациентов дополнительных преимуществ применения ситаглиптина и других иДПП-4, по-видимому, нет. В настоящее время нет доказательств и дополнительного преимущества использования иДПП-4 в монотерапии по сравнению с препаратами сульфонилмочевины, метформином и в комбинации с инсулином. Частота симптоматической гипогликемии в группе лечения ситаглиптином в комбинации с метформином была ниже, чем при использовании глимепирида в комбинации с метформином, однако пациенты в группе лечения ситаглиптином чаще прекращали лечение по причине развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

Результаты проведенных исследований не дают ответа на вопрос, какой препарат эффективнее и безопаснее, а значит, предпочтительнее для пациентов с СД 2 типа как в монотерапии, так и в составе комбинации, поскольку нет доказательств неоспоримого преимущества одного препарата перед другим (рис. 8), особенно если мы говорим о влиянии на микро- и макрососудистые осложнения СД. По этой причине в настоящее время невозможно унифицировать подход к терапии больных СД 2 типа и дать однозначные рекомендации в отношении выбора препаратов. Это еще раз подтверждает правильность индивидуального, персонализированного подхода к управлению СД 2 типа, который лежит в основе современных клинических рекомендаций и заключается в комплексной оценке всех метаболических и гемодинамических параметров, коморбидных состояний, индивидуальных клинических особенностей и определяет выбор тактики лечения каждого пациента. Мы должны учитывать не только потенциальную противодиабетическую эффективность предпочтительной стратегии, но и данные по всей шкале безопасности, а также доказательную базу по динамике патологических процессов на уровне органов-мишеней, снижению микро- и макрососудистых рисков на фоне проводимой терапии. ☼

Литература

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. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6 / Российская ассоциация эндокринологов; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Информполиграф, 2013. 119 с.
3. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., DeJager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 76. № 1. P. 132–138.
4. Aschner P., Kipnes M.S., Luncford J.K. et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 12. P. 2632–2637.
5. Shade D.S., Jovanovic L., Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful // *J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 38. № 7. P. 363–641.
6. Guo X.H., Lv X.F., Han P. Efficacy and safety of glimepiride as initial treatment in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29. № 3. P. 169–174.
7. Charpentier G., Fleury F., Kabir M. et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. № 10. P. 828–834.



8. Глинкина И.В., Королева А.В., Зилов А.В. Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. № 2. С. 16–21.
9. Javaz S.A., Soewondo P., Wang E., Admane K. PERSIST study: High rates of glimepiride-metformin treatment persistence in everyday practice leads to effective glycemic improvements among type 2 diabetes patients // ADA 2012. Poster 1124.
10. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C. et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 4. P. 890–895.
11. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 12. P. 2638–2643.
12. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 157–166.
13. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 720 с.
14. Arechavaleta R., Seck T., Chen Y. et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 2. P. 160–168.
15. 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.
16. Srivastava S., Saxena G.N., Keshwani P., Gupta R. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone // J. Assoc. Physicians. India. 2012. Vol. 60. March. P. 27–30.
17. Nauck M., Frid A., Hermansen K. et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 3. P. 204–212.
18. Patil H.R., Al Badarin F.J., Al Shami H.A. et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 110. № 6. P. 826–833.
19. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.
20. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
21. McMurray J. et al. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes (VIVID) trial HFC 2013. Abstract 99. 2013. May, 27 // www.escardio.org/congresses/hf2013/congress-to-you/Pages/vildagliptin-shows-no-adverse-effect-ejection-fraction-diabetic-patients-with-heart-failure.aspx
22. Germany's IQWiG takes tough line on DPP-4 inhibitors in first retrospective benefit assessment // <http://www.ihs.com/products/global-insight/industry-economic-report.aspx?id=1065980788>

Эндокринология

Effective and safe management of type 2 diabetes as a result of tailored hypoglycemic therapy

T.Yu. Demidova¹, Ya.M. Pakhomov², F.T. Abayeva²

¹ State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Endocrinology and Diabetology Department

² Sanofi Russia

Contact person: Tatyana Yulyevna Demidova, t.y.demidova@gmail.com

The authors discuss the choice of antidiabetic agent for the initial treatment of new-onset type 2 diabetes and for therapy intensification basing on the efficacy criteria, hypoglycemic episodes frequency and cardiovascular effects of the agents. In patients with high initial HbA1c, long acting sulphonylurea (e.g. glimepiride) is characterized by good glucose lowering activity, low risk of hypoglycemia, sustained effect and may be recommended as a first-choice agent for initial diabetes treatment and as second drug in case of uncontrolled diabetes on metformin therapy. Analysis of the results of long-term studies of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors has not demonstrated their superiority over sulphonylureas in terms of cardiovascular risk.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, metformin, glimepiride, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, cardiovascular risk



ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы

А.С. Котов, Ю.В. Елисеев

Адрес для переписки: Алексей Сергеевич Котов, alex-013@yandex.ru

В статье дан обзор проблемы диабетической полиневропатии (ДПН) – осложнения сахарного диабета, опасного развитием такого жизнеугрожающего и инвалидизирующего клинического состояния, как диабетическая стопа. Рассмотрены эпидемиология, патогенетические механизмы и современные методы лечения ДПН. Обобщены сведения о препаратах различных групп, использующихся для воздействия на основные клинические проявления ДПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, синдром диабетической стопы, тиоктовая кислота, бенфотиамин, Тиогаμμα, Бенфогамма

Введение

Огромное внимание к проблеме сахарного диабета (СД) во всем мире обусловлено высокой заболеваемостью СД 2 типа, составляющей до 95% всех случаев СД. В настоящее время СД 2 типа страдают 146,8 млн (2,1%) жителей планеты [1]. Стремительный и неуклонный рост частоты и распространенности СД 2 типа во многом объясняется старением населения. По данным ряда авторитетных исследований, разнообразных поражения нервной системы обнаруживаются у 90% всех больных СД [2]. В целом нев-

ропатия характеризуется прогрессирующей потерей функции нервных волокон. Согласно общепринятому определению, периферическая диабетическая полиневропатия диагностируется при наличии симптомов или признаков дисфункции периферических нервов у больных СД при исключении других причин заболевания [3].

Эпидемиология

По данным на 2010 г., в мире зарегистрировано около 285 млн больных СД, из них 90% – больные СД 2 типа [4]. По оценкам

экспертов, к 2030 г. это число удвоится [5]. Распространенность СД в популяции в среднем составляет 1–8,6%, среди детей и подростков – примерно 0,1–0,3%. В Российской Федерации общая заболеваемость СД в 2010 г. составила 3 млн 351 тыс. 342 человека (2882,3 на 100 тыс. взрослого населения), а в 2011 г. – 3 млн 564 тыс. 207 человек (3056,4 на 100 тыс. взрослого населения) [6].

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – наиболее частое осложнение, поражающее более 50% пациентов с СД 1 и 2 типа. Это состояние считается следствием диабетического микровазкулярного поражения, вовлекающего малые сосуды, питающие нервы (*vasa nervorum*), и сочетается с повреждением макрососудов. Наиболее часто ДПН развивается при недостаточном контроле гликемии, ДПН диагностируется у 30% госпитализированных и у 20% в общей популяции больных СД [7]. К сожалению, даже пациенты с предиабетом входят в группу риска развития ДПН. При СД 1 типа дистальная полиневропатия обычно



проявляется после многолетней хронической пролонгированной гипергликемии. Напротив, у пациентов с СД 2 типа дистальная полиневропатия может возникать немногим позже дебюта заболевания, нередко эти пациенты страдают полиневропатией на момент установления диагноза СД. Относительно часто диабетическую невропатию ассоциируют с парезом глазодвигательного нерва и другими краниальными невропатиями, мононевропатией, множественными мононевропатиями, диабетической амиотрофией, болевой полиневропатией, автономной и торакоабдоминальной невропатией.

Патогенез ДПН

Многообразие клинических проявлений диабетической невропатии дает основание предполагать существование как минимум нескольких взаимосвязанных патобиохимических механизмов ее формирования, 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 имеют накопление липопротеинов низкой плотности в сосудистой стенке, активизация процессов перекисного окисления липидов с увеличением образования свободных радикалов, подавление синтеза простаглицина, оказывающего антиагрегантное и сосудорасширяющее действие. У больных СД 2 типа количество эндогенной тиоктовой кислоты в организме снижается, а ее дефицит отрицательно влияет на энергетический обмен, в частности на функциональную активность реакций цикла Кребса [8]. В последние годы окислительный стресс, приводящий к значительному повышению концентрации свободных радикалов, рассматрива-

ют как один из наиболее значимых факторов развития поздних осложнений СД. Инфекция, поражающая у больных СД кости и мягкие ткани, плохо поддается лечению, поскольку из-за нарушения микроциркуляции затруднено поступление фагоцитов в инфицированную область и невозможно обеспечение необходимой концентрации антибиотиков в тканях. Кроме того, у таких пациентов, как правило, поражаются и периферические сосуды, что нередко приводит к гангрене [9–13].

Невропатия значительно снижает качество жизни больных СД. Такие осложнения заболевания, как падения, синдром диабетической стопы, сердечная аритмия, могут приводить к переломам, ампутациям и даже смерти пациентов с СД. Одним из самых частых и серьезных осложнений ДПН является диабетическая инфицированная стопа. Местная травматизация и сдавление (часто ассоциирующиеся с нарушением чувствительности из-за невропатии) в сочетании с болезнью малых сосудов приводят к инфицированию стопы разной степени тяжести – от поверхностного целлюлита до хронического остеомиелита. Инфекции у пациентов с СД вызываются теми же микроорганизмами, что и у людей без СД, исключение составляет лишь остеомиелит. Газовая гангрена при низкой распространенности в популяции у больных СД встречается относительно часто.

Клинические проявления

Диабетическая полиневропатия может дебютировать различными клиническими проявлениями (нарушения чувствительности, двигательные нарушения, расстройства автономной нервной системы), структурирование которых позволяет диагностировать невропатию у пациентов с СД. Большой может страдать сенсомоторной и автономной невропатией разной степени выраженности. Сенсорные симп-

томы могут быть как негативными, так и позитивными, как диффузными, так и локальными. К негативным проявлениям относят чувство онемения, которое пациенты описывают как «перчатки» или «носки». Для таких пациентов типичны нарушения равновесия, усиливающиеся при закрытии глаз, безболевого травмы. Позитивные симптомы описываются как жжение, покалывание, прострелы, повышение чувствительности при прикосновении. Моторные симптомы могут включать и дистальные, и проксимальные проявления. В верхних конечностях дистальное поражение может повлечь нарушения тонкой координации (пациент испытывает трудности при открывании банки, повороте ключа). Спотыкания, травмы ног могут быть ранними признаками слабости в ногах. Симптомы проксимальной слабости в конечностях включают трудности при подъеме или спуске по лестнице, вставании из положения сидя или лежа, поднимании рук выше плеч. Наиболее типичное моторное проявление диабетической невропатии – небольшая слабость в дистальных отделах ног. Наличие сильно выраженной слабости должно побудить врача к поиску других причин, таких как хроническая демиелинизирующая полирадикулоневропатия или васкулит. Выраженная слабость может наблюдаться при асимметричных синдромах диабетической невропатии. Моторная невропатия может возникать вместе с сенсорной.

Автономная невропатия может вовлекать в патологический процесс сердечно-сосудистую, гастроинтестинальную и мочеполовую системы, а также потовые железы. Пациенты с генерализованной автономной невропатией предъявляют жалобы на атаксию, шаткость при ходьбе, предобморочные состояния или обмороки. Гастроинтестинальная автономная невропатия может проявляться дисфагией, болями в животе, тошнотой, рвотой,

эндокринология



мальабсорбцией, недержанием кала, диареей или запором [14]. Кардиоваскулярная автономная невропатия проявляется постоянной синусовой тахикардией, ортостатической гипотензией, синусовой аритмией, снижением изменения частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании, синкопальными состояниями при вставании из положения лежа [15]. Мочеполовая вегетативная невропатия дифференцируется с поражением предстательной железы и спинальными расстройствами и проявляется ослаблением мочевого струи, ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. Судомоторная невропатия проявляется непереносимостью жары, потливостью головы, шеи и туловища с ангидрозом нижней части туловища и конечностей, нарушенным слюноотделением.

Диагностика

Установление диагноза диабетической невропатии требует тщательной оценки, так как у 10–26% больных СД в сочетании с невропатией последняя имеет другую причину [16–19]. Обследование пациентов с подозрением на дистальную сенсорную или моторную невропатию должно включать оценку периферических и автономных клинических проявлений, а также таких важных лабораторных показателей, как концентрация глюкозы и HbA1c в крови. Нейровизуализационные методы редко помогают врачу диагностировать и лечить диабетическую невропатию, однако в определенных клинических ситуациях магнитно-резонансная томография шейного, грудного и/или поясничного отделов скелета позволяют исключить другую природу симптомов, имитирующих диабетическую невропатию. Существенное значение для диагностики ДПН имеют электрофизиологические тесты, с помощью которых оценивают скорость проводимости по нервам, а также состояние дистальных мышц, которые часто

поражаются при СД (игольчатая электромиография).

Терапия

Лечение диабетической невропатии должно начинаться с момента установления диагноза СД. Врачам первичного звена необходимо проявлять осторожность в отношении диабетической невропатии даже при первично возникшем СД, так как ошибка в диагностике диабетической невропатии может привести к серьезным осложнениям, включая ампутации и инвалидизацию [20–23]. Регулярное наблюдение за состоянием стоп и проведение обучающих мероприятий по уходу за ногами позволяют снизить частоту язвообразования и последующих ампутаций [24]. Инфекционное поражение стоп у больных СД протекает тяжелее и требует более длительного лечения, чем у больных без СД. Следует помнить, что врачи первичного звена ответственны за информирование пациентов об острых и хронических осложнениях СД [25]. Пациенты с диабетической периферической невропатией нуждаются в более пристальном наблюдении, особое внимание следует уделить объяснению необходимости регулярного самостоятельного ухода за стопами.

Лечение диабетической невропатии включает два направления: симптоматическую терапию, целью которой является облегчение состояния больного, а также меры, замедляющие прогрессирование невропатии. Основным способ, позволяющий уменьшить прогрессирование невропатии, – постоянный и строгий контроль гликемии. Немедикаментозные методы в основном предполагают реабилитационное лечение и включают комплекс мер физической, профессиональной, речевой и курортной терапии.

Симптоматическая терапия

В острых случаях для купирования хронического болевого синдрома у пациентов с диабетической

невропатией могут применяться как стандартные анальгетики, так и другие средства. Миорелаксанты можно использовать для лечения больного в первые 2 недели острого состояния. Необходимо помнить, что любой тип боли требует лечения. Оценка болевой невропатии должна проводиться каждые 6 недель [26].

Для симптоматического лечения диабетической невропатии используются разные препараты. В стандарт первичной медико-санитарной помощи при ДПН входят бенфотиамин, тиоктовая кислота и габапентин [26]. Контроль над болевым синдромом могут обеспечивать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), их можно использовать в качестве первой линии терапии при болевой периферической невропатии. При хронической болевой невропатии простые анальгетики, как правило, неэффективны. При дизестезиях могут применяться топические анальгетики (капсаицин), а при невралгиях – лидокаин. Антиконвульсанты используются при лечении дизестетической боли [27].

Болевой синдром при диабетической невропатии эффективно купируется препаратами габапентина (Габагамма). Габагамма связывается с альфа-2-дельта-субъединицей вольтажзависимых кальциевых каналов и снижает поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении невропатической боли. Другими механизмами действия Габагаммы при невропатической боли являются снижение скорости глутаматзависимой гибели нейронов, увеличение синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы.

Карбамазепин, преимущественно использующийся для лечения пациентов с эпилепсией, можно применять и при периферической невропатии, если другие препараты неэффективны. Кроме того, карбамазепин потенциально эффективен при хронической



невропатической боли [28], тем не менее результаты исследований по оценке эффективности карбамазепина при хронической невропатической боли следует интерпретировать с осторожностью. Прегабалин одобрен для купирования боли при генерализованной диабетической периферической невропатии и может назначаться как препарат первой линии [29]. Ламотриджин не рекомендован для лечения диабетической невропатии из-за относительной неэффективности в контроле боли – он продемонстрировал результат, сопоставимый с таковым при использовании плацебо [30].

Трициклические антидепрессанты могут использоваться как анальгетики при купировании парестетической боли [31]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – первые препараты, одобренные специально для лечения диабетической невропатии. Венлафаксин рекомендован для лечения пациентов с болевой диабетической невропатией [32]. Ингибиторы обратного захвата серотонина являются препаратами второй линии в лечении пациентов с болевой диабетической невропатией, они могут помочь лицам, страдающим коморбидной депрессией. Циталопрам используется при парестезиях [31]. Прокинетики применяются при диабетическом гастропарезе, однако длительное использование метоклопрамида может приводить к двигательным нарушениям, напоминающим дистонию [33].

Патогенетическая терапия

С учетом ограниченной эффективности анальгетиков в последнее время все активнее обсуждается вопрос о применении других классов препаратов (например, тиоктовой кислоты и тиамина). Тиоктовая кислота – коэнзим, синтезирующийся в организме человека, представляет собой эндогенный антиоксидант. Эффективность препаратов тиок-

товой кислоты (Тиогамама®) при СД была доказана: тиоктовая кислота уменьшает образование конечных продуктов гликирования, улучшает эндоневральный кровоток, повышает содержание глутатиона до физиологического значения, что в результате приводит к улучшению функционального состояния периферических нервных волокон при ДПН. Тиогамама® (тиоктовая кислота) является патогенетическим лекарственным средством с подтвержденной высокой эффективностью, в частности при лечении больных с периферической полиневропатией, и хорошей переносимостью. В ходе исследований была показана высокая клиническая безопасность этого препарата и определена эффективная дозировка (600 мг/сут). Кроме того, было установлено, что кратковременная терапия тиоктовой кислотой внутривенно в дозе 600 мг/сут способствует клиническому регрессу основных проявлений ДПН [8].

Применение тиамин может уменьшить или обратить вспять ранние проявления ДПН путем коррекции диабетиндуцированного повышения клиренса тиамин, влияющего на тиаминзависимые ферменты, нарушение работы которых приводит к манифестации осложнений СД [34]. Тиамин и бенфотиамин (жирорастворимая форма) влияют на метаболизм полиола (полиол определяет микрососудистое повреждение сетчатки, почек и нервной ткани), индуцирующийся высоким уровнем глюкозы в клетках сосудов. Этот эффект оправдывает использование тиамин как потенциального средства профилактики и лечения осложнений СД [35]. В сравнительном исследовании показано, что биодоступность выше у жирорастворимых форм тиамин (бенфотиамин), чем у водорастворимых [36]. Клиническая эффективность препаратов, содержащих бенфотиамин, в лечении ДПН была продемонстрирована в ряде исследований. Так, было показано, что препа-

рат Бенфогамма® (бенфотиамин) высокоэффективен в отношении различных клинических проявлений ДПН. Благодаря своему влиянию на метаболизм глюкозы Бенфогамма® может использоваться для пролонгированного лечения ДПН [37, 38].



Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота

- ✓ Обладает мощным антиоксидантным эффектом, что весьма важно в патогенетическом лечении диабетической полиневропатии.
- ✓ Уменьшает инсулинорезистентность, снижает уровень глюкозы в крови.
- ✓ Проявляет умеренное анаболическое действие.
- ✓ Оказывает положительное влияние на состояние эндотелия, функциональное состояние нервов и обмен холестерина.
- ✓ Влияет на симптомы диабетической полиневропатии: боль, нарушения вибрационной и термочувствительности, улучшает проводимость периферических нервных волокон.
- ✓ Эффект является дозозависимым. С клинической точки зрения оптимальная доза препарата тиоктовой кислоты при внутривенном введении – 600 мг/сут.

Бенфотиамин – жирорастворимая форма тиамин

- ✓ Жирорастворимые тиамин (аллителиамин) были синтезированы в Японии в 1950-х гг.
- ✓ Среди известных дериватов тиамин самой высокой биодоступностью и способностью проникать в клетку обладает бенфотиамин.
- ✓ Бенфотиамин, по сравнению с водорастворимой формой витамина, обеспечивает наибольшую концентрацию препарата в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости и более длительно сохраняется в организме.
- ✓ Благодаря достижению высокого внутриклеточного уровня тиамин дифосфата при приеме бенфотиамин, препарат способен предотвращать развитие поздних осложнений сахарного диабета.



Заключение

Полиневропатия у пациентов с СД 2 типа, составляющего львиную долю всех случаев заболевания, нередко наблюдается уже на момент установления диагноза СД или имеет высокий риск развиться в ближайшем будущем. При СД 2 типа количество эндогенной тиоктовой кислоты снижается. Ее дефицит отрицательно влияет на энергетический обмен, в частности на функциональную активность реакций цикла Кребса. Диабетическая инфицированная стопа – одна из самых частых проблем у больных СД. Местная травматизация и сдавление (часто ассоциирующиеся с нарушением чувствительности из-за невропатии) в сочетании с болезнью малых сосудов приводят к различным формам

диабетической инфицированной стопы. Этиотропным лечением диабетической невропатии является строгий контроль гликемии. Для лечения болевой невропатии используются анальгетики различных классов, для лечения инфекционных поражений – антибиотики. Инфекция, плохо поддающаяся лечению на фоне поражения периферических нервов и нарушения микроциркуляции, может приводить к гангрене.

В патогенетической терапии ДПН доказана эффективность препаратов тиоктовой кислоты – коэнзима, синтезирующегося в организме человека. В настоящее время Тиогама® является эффективным средством лечения периферической полиневропатии. В ходе клинических исследований была

определена эффективная дозировка (600 мг/сут) препарата, подтверждены высокий профиль его безопасности и хорошая переносимость.

В ряде исследований продемонстрирована клиническая эффективность препаратов, содержащих жирорастворимую форму тиамин – бенфотиамин, в отношении различных клинических проявлений ДПН. Для длительной терапии ДПН показан, например, препарат Бенфогамма®, являющийся средством патогенетически обоснованной терапии с положительным воздействием на нарушенный метаболизм энергообеспечения в аксональном транспорте и мышечных волокнах вследствие повышения утилизации глюкозы и скорости синтеза АТФ. ⚡

Литература

1. Волченкова Т.В., Колчу И.Г., Исакова Е.В., Котов С.В. Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом // Бюллетень сибирской медицины. 2010. № 4. С. 35–37.
2. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. № 5. С. 58–60.
3. Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic neuropathy // Med. Clin. North. Am. 1998. Vol. 82. № 4. P. 909–929.
4. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012. P. 1371–1435.
5. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
6. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 году: Статистические материалы. Ч. 4. М., 2012. С. 27.
7. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy // Textbook of diabetic neuropathy. Stuttgart; New York: Thieme, 2003. P. 64–82.
8. Смолякова А. Тиогама® – эффективный препарат в лечении диабетической полинейропатии // Фармацевтический вестник. 2010. № 14 (588).
9. Lipsky B.A., Armstrong D.G., Citron D.M. et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1695–1703.
10. Lipsky B.A., Giordano P., Choudhri S., Song J. Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/ amoxicillin-clavulanate // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Vol. 60. № 2. P. 370–376.
11. Lipsky B.A., Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 55. № 2. P. 240–245.
12. Stein G.E., Schooley S., Peloquin C.A. et al. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Vol. 60. № 4. P. 819–823.
13. Wang S., Cunha B.A., Hamid N.S. et al. Metronidazole single versus multiple daily dosing in serious intraabdominal/pelvic and diabetic foot infections // J. Chemother. 2007. Vol. 19. № 4. P. 410–416.
14. Johnson D.A., Vinik A.I. Gastrointestinal Disturbances // Therapy for Diabetes Mellitus. American Diabetes Association, 1998.
15. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement // Diabetes Reviews. 1999. Vol. 7. P. 342–357.
16. 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.
17. 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.

ЗАЩИТА



ТЕРАПИЯ

ТИОГАММА®

Здоровье каждой клетки

- Восстанавливает функцию нерва
- Входит в стандарты лечения диабетической полинейропатии*
- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Высокое немецкое качество
- Доступная цена



*Стандарт от 23 января 2013 г.
Об утверждении стандарта первичной
медико-санитарной помощи
при диабетической полинейропатии



Реклама



18. Vinik A.I. New Methods to Assess Diabetic Neuropathy for Clinical Research. 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. American Diabetes Association, 2000.
19. Waldman S.D. Diabetic neuropathy: diagnosis and treatment for the pain management specialist // *Curr. Rev. Pain.* 2000. Vol. 4. № 5. P. 383–387.
20. Apfel S.C. Diabetic polyneuropathy // *Diabetes and endocrinology clinical management*, 1999.
21. Apfel S.C. Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy // *Am. J. Med.* 1999. Vol. 107. № 2B. P. 34S–42S.
22. 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. Suppl. 4. P. S12–25.
23. Boulton A. Current and emerging treatments for diabetic neuropathies // *Diabetes Reviews.* 1999. Vol. 7. P. 379–386.
24. O'Brien S.P., Schwedler M., Kerstein M.D. Peripheral neuropathies in diabetes // *Surg. Clin. North. Am.* 1998. Vol. 78. № 3. P. 393–408.
25. 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.
26. Possidente C.J., Tandan R. A survey of treatment practices in diabetic peripheral neuropathy // *Prim. Care Diabetes.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 253–257.
27. 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.
28. 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.
29. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial // *Neurology.* 2004. Vol. 63. № 11. P. 2104–2110.
30. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology.* 2011. Vol. 76. № 20. P. 1758–1765.
31. 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.
32. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. CD005451.
33. FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs. U.S. Food and Drug Administration. Accessed May 16, 2000.
34. Rabbani N., Thornalley P.J. Emerging role of thiamine therapy for prevention and treatment of early-stage diabetic nephropathy // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 7. P. 577–583.
35. Berrone E., Beltramo E., Solimine C. et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 14. P. 9307–9313.
36. 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.
37. Верткин А.Л., Городецкий В.В. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов Мильгамма и Бенфогамма в лечении диабетической полинейропатии // *Фарматека.* 2006. Т. 126. № 11.
38. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.

Diabetic polyneuropathy and diabetic foot syndrome

A.S. Kotov, Yu.V. Yeliseyev

State-Financed Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute Named after M.F. Vladimirovsky”, Moscow

Contact person: Aleksey Sergeevich Kotov, alex-013@yandex.ru

Here we review problems of diabetic polyneuropathy (DPN), a complication of diabetes mellitus dangerous due to development of a life-threatening and disabling clinical condition known as diabetic foot. Epidemiology, pathogenetic mechanisms and modern therapeutic approaches used in treatment of DPN are discussed. Data on medicinal agents belonging to different pharmaceutical groups acting on the main clinical manifestations of DPN are summarized.

Key words: *diabetic polyneuropathy, diabetic foot syndrome, thioctic acid, benfotiamine, Thiogamma, Benfogamma*

1 РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

г. МОСКВА

5-6 декабря 2013 г.



**Тел.: 8(495) 414-62-70,
8(495) 414-61-18, 8(499) 149-08-51
E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.gipertonik.ru**



ГБУЗ Московской области «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», кафедра хирургии факультета усовершенствования врачей

МБУЗ «Видновская районная клиническая больница», Московская область

Московский областной центр «Диабетическая стопа», г. Видное

Оценка эффективности применения Актовегина у больных с синдромом диабетической стопы, анализ отдаленных результатов

В.Т. Кривихин, А.И. Лобаков, А.В. Чернобай, М.Е. Елисеева, Д.В. Кривихин

Адрес для переписки: Денис Вячеславович Кривихин, kdv25@mail.ru

Изучена эффективность применения Актовегина у 282 больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы (СДС) после «малых» операций на стопе по поводу гнойно-некротических осложнений. При сравнении с контрольной группой (n = 224) отмечено, что назначение Актовегина после своевременно проведенного хирургического лечения положительно влияло на течение всех фаз раневого процесса. У обследованных больных с разными формами СДС использование в послеоперационном периоде Актовегина сопровождалось улучшением состояния микроциркуляции по данным измерения транскутанного напряжения кислорода и снижением риска высоких ампутаций конечностей в отдаленном периоде.

Ключевые слова: осложнения сахарного диабета, синдром диабетической стопы, Актовегин

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 347 млн человек в мире страдают сахарным диабетом (СД) [1]. При этом наблюдается повсеместный рост количества лиц с синдромом диабетической стопы (СДС), доля которых в России составляет 4–10% от числа всех больных СД, а в США – 3–8% [2]. Наличие

у больного СДС в 45–70 раз увеличивает риск гнойно-некротических осложнений с последующим развитием гангрены нижних конечностей [3, 4]. Около 50–70% от общего числа выполненных ампутаций нижних конечностей приходится на долю лиц с гнойно-некротическими осложнениями СДС. Летальность от гнойных осложнений СДС составляет от 6 до 22% [5–7].

Гнойные осложнения СДС могут проявляться как гнойно-некротические раны, флегмоны, гнойные остеоартриты, сухая и влажная гангрена пальцев, дистальных и проксимальных отделов стопы. Основной способ лечения – радикальное иссечение первичного гнойного очага и дренирование раны [8, 9].

Патогенез развития СДС сложен и связан с несколькими факторами риска: микро- и макроангиопатией, невропатией, остеопатией. В случае присоединения инфекции основными факторами риска гнойно-некротических осложнений являются невропатия (60–78%) и деформация стопы (63%) [10].

На фоне адаптационной перестройки эндокринно-метаболического статуса (повышение активности симпатoadренальной системы и синтеза глюкокортикоидов, нарушения липидного и углеводного обмена) возникают трофические изменения [11]. По данным литературы, невропатия служит пусковым механизмом в формировании СДС.



Основной причиной поражений нервных окончаний при СД становится повреждение капилляров, снабжающих кровью периферические нервы [12]. В основе развития диабетической невропатии лежит активация полиолового пути обмена глюкозы. Избыток глюкозы при помощи альдозоредуктазы превращается во фруктозу и сорбитол, а накопление этих веществ в нервной ткани вызывает повреждение клетки [13, 14]. Другим важным фактором повреждения нервной ткани является неферментативное и ферментативное гликозилирование белков – миелина и тубулина, приводящее к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса. Гликозилирование белков базальной мембраны капилляров вызывает ее утолщение и расстройство обменных процессов в нервных волокнах [15]. Развивающийся окислительный стресс характеризуется повышением количества свободных радикалов и снижением уровня антиоксидантных факторов, что приводит к повреждению нервной клетки, снижению эндоневрального кровотока и ишемии нерва [16]. Выделяют автономную (вегетативную), сенсорную и моторную невропатию [17]. Автономная невропатия приводит к «аутодесимпатизации» кровеносных сосудов и микроциркуляторной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует развитию отека (невропатический отек). Снижение вазоконстрикторного и преобладание вазодилатирующего влияния автономной нервной системы лежит в основе открытия артериовенозных шунтов. Возрастает кровоток через артериовенозные шунты в коже и костной ткани, что приводит к усилению резорбции кости и развитию остеоартропатии [18]. Сенсорная невропатия характеризуется снижением всех видов чувствительности (температурной, болевой, вибрационной), по этой причине происходит уменьшение внимания больно-

го к малым травмам стопы [19]. Моторная невропатия проявляется параличом мышц стопы с последующей ее деформацией, формированием «когтевидных» пальцев, что влечет за собой нарушение походки. При этом появляются зоны повышенного давления на отдельные участки стопы с последующим образованием зон гиперкератоза, язв, мозолей [20].

Патогенез микроангиопатии обусловлен накоплением в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности, активизацией процессов перекисного окисления липидов, увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простаглицина, оказывающего антиагрегантное и сосудорасширяющее действие [21]. Прогрессирующие микроангиопатии приводят к снижению эндоневрального кровотока. Вследствие прогрессирующей гипоксии энергетический метаболизм нервной ткани переходит на анаэробный гликолиз. В результате в нейронах повышается концентрация лактата. Снижение эндоневрального кровотока способствует уменьшению синтеза оксида азота, эндотелиального вазодилатирующего фактора. Данный патогенетический механизм может быть причиной артериального спазма [22]. Дисфункция эндотелия влечет за собой ослабление межклеточных соединений сосудистой

стенки и усиление адгезии форменных элементов крови, гиперкоагуляции и внутрисосудистого свертывания [23].

В лечении больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей первостепенное значение придается коррекции гипергликемии [24].

С учетом развивающейся ишемии и тканевой гипоксии важным аспектом лечения становится применение препаратов, активизирующих метаболизм в тканях, улучшающих трофику. К числу таких лекарственных средств относится Актовегин – высокоочищенный гемодиализат из крови телят, получаемый методом ультрафильтрации. В основе действия препарата лежит органонезависимое влияние на клеточный метаболизм со способностью повысить захват и утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к улучшению аэробной продукции энергии в клетке. Актовегин защищает клетки от гипоксического повреждения за счет содержащихся в нем свободных аминокислот, электролитов, витаминоподобных веществ [25]. Активные компоненты препарата оказывают также инсулиноподобное действие.

Опыт применения Актовегина у больных СД свидетельствует о замедлении развития у них диабетической ангио- и невропатии. Целью настоящего исследования стало определение эффектив-

Таблица 1. Динамика состояния послеоперационной раны и окружающих тканей в зависимости от формы СДС и проводимого лечения

Группы больных		Уменьшение отека, сут	Уменьшение гиперемии, сут	Уменьшение температурной реакции, сут	Уменьшение инфильтрации краев раны, сут
Основная группа (n = 282)	НСДС (n = 118)	3,8 ± 0,3*	2,6 ± 0,3*	1,6 ± 0,4*	3,6 ± 0,3*
	НИСДС (n = 108)	4,5 ± 0,3*	3,8 ± 0,4*	2,6 ± 0,3*	4,5 ± 0,4*
	ИСДС (n = 56)	9,7 ± 0,4*	7,5 ± 0,4*	5,8 ± 0,5*	8,2 ± 0,7*
Контрольная группа (n = 224)	НСДС (n = 95)	6,6 ± 0,3	4,8 ± 0,7	4,5 ± 0,7	6,4 ± 0,5
	НИСДС (n = 87)	8,8 ± 0,4	9,6 ± 0,6	6,6 ± 0,5	8,5 ± 0,7
	ИСДС (n = 39)	10,8 ± 0,8	13,5 ± 0,9	7,8 ± 0,5	14,2 ± 0,9

Здесь и в табл. 2 и 3, на рис. 1 и 2: НСДС – невропатическая форма синдрома диабетической стопы, НИСДС – нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, ИСДС – ишемическая форма синдрома диабетической стопы.

* p < 0,05 по сравнению с показателями контрольной группы.

Таблица 2. Сроки заживления послеоперационной раны у пациентов в зависимости от формы СДС и проводимого лечения

Группы больных		Появление грануляций, сут	Начало эпителизации, сут
Основная группа (n = 282)	НСДС (n = 118)	3,5 ± 0,4*	8,1 ± 0,4*
	НИСДС (n = 108)	4,1 ± 0,4*	9,1 ± 0,3*
	ИСДС (n = 56)	11,8 ± 1,2*	18,2 ± 1,6*
Контрольная группа (n = 224)	НСДС (n = 95)	9,2 ± 0,3	11,4 ± 0,4
	НИСДС (n = 87)	12,6 ± 0,6	14,5 ± 0,6
	ИСДС (n = 39)	19,1 ± 1,2	24,1 ± 2,1

* p < 0,05 по сравнению с показателями контрольной группы.

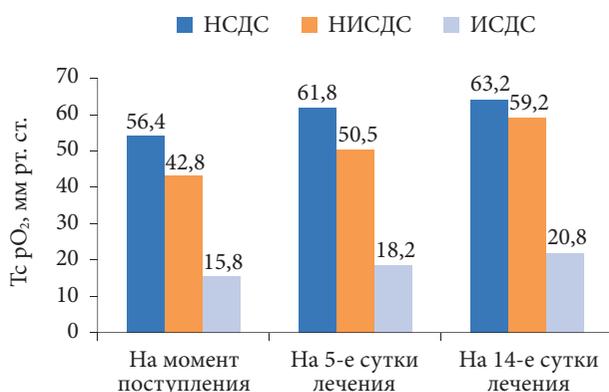


Рис. 1. Динамика Tc pO₂ в зависимости от формы СДС у больных основной группы (стандартная терапия + Актювегин)

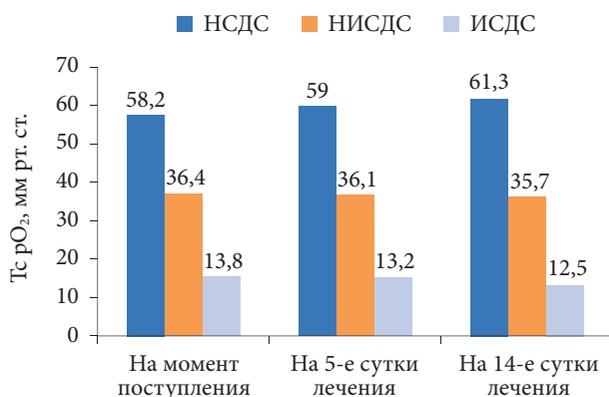


Рис. 2. Динамика уровня Tc pO₂ в зависимости от формы СДС у больных контрольной группы (стандартная терапия)

ности Актювегина у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС, анализ отдаленных результатов после проведенных сберегающих операций на стопе.

Материалы и методы исследования

На базе Видновской районной клинической больницы проведен анализ отдаленных результатов лечения 506 пациентов после «малых» операций на стопе по поводу гнойно-некротических осложнений СДС в период с 2007 по 2013 г. В ходе исследования оценивали способность Актювегина предупреждать возникновение повторных гнойно-некротических осложнений у данной категории больных. Пациенты в плановом порядке каждые 4 месяца получали курс консервативной терапии, дополнительные курсы также проводились в случаях экстренных госпитализаций. Оценивали такие показатели, как динамика раневого процесса и количество повторных оперативных вмешательств.

Актювегин вводили внутривенно капельно в виде 20%-ного раствора по 2 г/сут в течение 14 дней, дальнейший прием препарата осуществлялся перорально по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в сутки в течение двух месяцев.

Основную группу составили 282 пациента, которые принимали Актювегин. В контрольную группу вошли 224 больных СД, получавших стандартную консервативную терапию без использования Актювегина.

У всех включенных в исследование больных наблюдалось тяжелое течение СД; средний возраст в основной группе составил 57,2 ± 8,4 года, в контрольной – 58,4 ± 7,6 года.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали ишемическая болезнь сердца (68,4% пациентов в основной группе, 68,6% – в контрольной), постинфарктный кардиосклероз (35,7 и 37,4% соответственно), артериальная гипертензия III степени (60,4 и 62,4% соответственно).

Все больные были прооперированы по поводу различных форм гнойно-некротических поражений на стопе: гнойно-некротических ран, флегмон стопы, гангрены пальцев и переднего отдела стопы. Соответственно выполнялись сберегающие операции на стопе (некрэктомия, вскрытие флегмон, ампутация пальцев, резекция переднего отдела стопы с фасциотомией и тендонэктомией на голени).

Тактика лечения определялась формой СДС. В обеих группах исследования преобладала невропатическая форма СДС: у 41,8% больных в основной группе, 42,6% – в контрольной.

Консервативное лечение включало проведение интенсивной инсулинотерапии, антибактериальной терапии, использование низкомолекулярных гепаринов, разгрузку пораженной конечности, местное применение антисептиков.

У больных СД с гнойно-некротическими процессами на стопе определяли транскутанное напряжение кислорода в тканях стопы (Tc pO₂).

Результаты исследования

Большинство больных, поступивших в стационар с гнойно-некротическими осложнениями СДС, были прооперированы в первые трое суток: 60,2% в основной группе и 60,8% – в контрольной.

В послеоперационном периоде у больных с СДС оценивали параметры, определяющие клиническую эффективность лечения: отек в области послеоперационной раны, близлежащих тканей; инфильтрацию краев раны; гиперемии окружающих тканей; температурную реакцию (табл. 1).

Из данных табл. 1 следует, что применение Актювегина в послеоперационном периоде способствует более быстрому уменьшению отека стопы, исчезновению инфильтрации краев раны, снижению выраженности локальной гиперемии и гипертермии стопы. Кроме того, у больных в группе лечения Актювегином наблюда-



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:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

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.

Информация для специалистов здравоохранения.

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

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



Таблица 3. Оценка отдаленных результатов лечения у больных обеих групп с различными формами СДС

Группы больных		Количество высоких ампутаций
Основная группа (n = 282)	НСДС (n = 118)	2 (1,7%)
	НИСДС (n = 108)	5 (4,6%)
	ИСДС (n = 56)	7 (12,5%)
Контрольная группа (n = 224)	НСДС (n = 95)	2 (2,1%)
	НИСДС (n = 87)	6 (6,9%)
	ИСДС (n = 39)	7 (17,9%)

лось ускорение процессов репарации послеоперационных ран (табл. 2) по сравнению с пациентами из контрольной группы. В зависимости от формы СДС грануляционная ткань появлялась на 3–11-е сутки у больных основной группы и на 9–19-е – в контрольной, эпителизация начиналась на 8–18-е и на 11–24-е сутки соответственно.

Динамика транскутанного напряжения кислорода в тканях стопы ($T_c pO_2$) у больных основной и контрольной групп с различными формами СДС представлена на рис. 1 и 2.

У пациентов с невропатической формой СДС на момент поступления в стационар выявлены незначительные отклонения от нормы показателей $T_c pO_2$: в основной группе – $56,4 \pm 5,8$ мм рт. ст., в контрольной – $58,2 \pm 2,9$ мм рт. ст. У больных с ишемической формой СДС отмечалось выраженное снижение уровня

насыщения тканей кислородом: $15,8 \pm 0,8$ и $13,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. в основной и контрольной группах соответственно. У лиц с нейроишемической формой СДС показатели кислородного насыщения тканей составили $42,8 \pm 2,6$ и $36,4 \pm 3,8$ мм рт. ст. в основной и контрольной группах соответственно.

На фоне применения Актовегина в послеоперационном периоде у больных с невропатической формой СДС на 5-е сутки лечения отмечалось значительное повышение $T_c pO_2$ – до $63,2 \pm 6,4$ мм рт. ст., у пациентов с нейроишемической формой СДС уровень $T_c pO_2$ достиг нормальных значений к 14-м суткам. В то же время у лиц с ишемической формой СДС максимальный уровень $T_c pO_2$ составил $20,8 \pm 3,4$ мм рт. ст., что является субкритическим показателем, поэтому данной группе больных необходимо проводить дополнительное лечение препаратами простагландинов.

У больных контрольной группы с невропатической и нейроишемической формой СДС не отмечалось выраженной положительной динамики уровня $T_c pO_2$, а у лиц с ишемической формой СДС, несмотря на проводимую терапию, отмечалась тенденция к его снижению.

В ходе исследования анализировали отдаленные результаты лечения больных обеих групп. В частности, оценивали уровень

высоких ампутаций на пораженных конечностях (табл. 3). Согласно данным табл. 3, наименьшее количество высоких ампутаций проведено больным основной группы с нейроишемической и ишемической формами СДС.

Заключение

В основе микрососудистых осложнений СД 2 типа лежит поражение микроциркуляторного русла, которое вызывает ишемию и тканевую гипоксию. Именно поэтому в схему лечения таких больных необходимо включать препараты, активизирующие метаболизм в тканях, улучшающие их трофику и способствующие сохранению функций в условиях хронической ишемии. Применение Актовегина в комплексном лечении пациентов с разными формами СДС статистически значимо способствует улучшению микроциркуляции, по данным исследования транскутанного напряжения кислорода на стопе. Применение Актовегина после своевременно проведенного хирургического лечения положительно влияет на течение процесса заживления послеоперационной раны. Кроме того, у пациентов с нейроишемической и ишемической формами СДС, принимавших Актовегин, отмечена тенденция к более низкому риску высоких ампутаций конечностей в отдаленном периоде. ☼

Литература

1. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9785. P. 31–40.
2. Международное соглашение по диабетической стопе / сост. Международная рабочая группа по диабетической стопе; пер. М.: Берг, 2000. 96 с.
3. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Удовиченко О.В. Синдром диабетической стопы: Атлас для врачей-эндокринологов. М., 2002. 80 с.
4. Анциферов М.Б., Плавунов Н.Ф., Чехиркина В.В., Дедов И.И. Организация специализированной медицин-
5. Абалмасов К.Г., Морозов К.М. Окклюзирующие поражения артерий дистального русла. Проблемы диагностики и лечения (часть 2) // *Анналы хирургии*. 1997. № 5. С. 21–25.
6. Дедов И.И., Анциферов М.В., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. М., 1998. 143 с.
7. Larsson J., Agardh C.D., Apelqvist J., Sternstron A. Clinical characteristics in relation to final amputation level in diabetic patients with foot ulcers: a prospective study of healing below or above the ankle in 187 patients // *Foot Ankle Int*. 1995. Vol. 16. № 2. P. 69–74.



8. Гостищев В.К., Хохлов А.М., Афанасьев А.Н. Хирургическое лечение диабетической остеоартропатии, осложненной гнойно-некротическими поражениями стоп // Хирургия. 1999. № 8. С. 40–44.
9. Светухин А.М., Земляной А.Б. Хирургические подходы в тактике лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы // Труды научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». М., 1996.
10. 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.
11. 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, Cowie C., Stern M.P. 2nd ed. Washington, 1995. P. 409–428.
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. 1999. № 1. С. 2–8.
13. Ахунбаев М.И., Калинин А.П., Рафибеков Д.С. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей и диабетическая стопа. Бишкек, 1997. 144 с.
14. Zimny S., Dessel F., Ehren M. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 10. P. 1810–1814.
15. Авдовенко А.Л., Сажин В.П., Комкужев В.П. Дифференцированный подход к лечению диабетической стопы // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: Сборник статей конференции. М., 2001. С. 72–73.
16. Земляной А.Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы. Патогенез, клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
17. Гурьева И.В., Миронова И.В., Строчков И.А. и др. Значение периферической нейропатии в развитии синдрома диабетической стопы // Труды научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». М., 1996. С. 60–71.
18. Stevens M.J. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy // Diabet. Med. 1995. Vol. 12. № 4. P. 292–295.
19. TASC. Management of peripheral arterial disease (PAD). Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) // Int. Angiol. 2000. Vol. 19. Suppl. 1. P. 1–304.
20. Lobmann R., Kasten G., Kasten U., Lehnert H. Association of increased plantar pressures with peripheral sensor motor and peripheral autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients // Diabetes Nutr. Metab. 2002. Vol. 5. № 3. P. 165–168.
21. Kald A., Carlsson R., Nilsson E. Major amputations in a defined population: incidence, mortality and results of the treatment // Br. J. Surg. 1989. Vol. 76. № 3. P. 308–310.
22. Неймарк М.И., Калинин А.П. Интенсивная терапия «осложненной» диабетической стопы // Проблемы эндокринологии. 2000. № 5. С. 29–32.
23. Васюков В.А., Ваульчикова О.В., Куранов И.С. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2000. № 1. С. 77–79.
24. Плюта А.В., Полатов Р.М. Возможности снижения уровня ампутации у больных с синдромом диабетической стопы при «критической» ишемии // Актуальные вопросы клинической эндокринологии: сборник научно-практических статей, посвященный 10-летию Эндокринологического центра г. Ярославля. Ярославль, 2004. С. 79–80.
25. Brecht M., de Groot H. Protection from hypoxic injury in cultured hepatocytes by glycine, alanine and serine // Amino Acids. 1994. Vol. 6. P. 25–35.

Эндокринология

Efficacy of Actovegin in patients with diabetic foot syndrome: analysis of long-term outcomes

V.T. Krivikhin, A.I. Lobakov, A.V. Chernobay, M.Ye. Yeliseyeva, D.V. Krivikhin

State-Financed Health Institution of the Moscow Region 'Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky', Surgery Department of the Postgraduate Medical School
Municipal budgetary healthcare institution 'Vidnoye District Clinical Hospital', Moscow Region
Moscow Regional Diabetic Foot Center, Vidnoye

Contact person: Denis Vyacheslavovich Krivikhin, kdv25@mail.ru

Efficacy of Actovegin was studied after minor surgical interventions in 282 diabetic patients with diabetic foot syndrome (DFS) and purulent and necrotic foot lesions. Actovegin improved wound recovery compared to the controls (without Actovegin, n = 224). Adding Actovegin to the therapy of different forms of DFS after minor surgical interventions resulted in improved microcirculation according to the data of transcutaneous oxygen tension measurement, and decreased risk of high extremity amputations during long-term follow-up.

Key words: diabetes complications, diabetic foot syndrome, Actovegin



ФГБУ «Научный
центр неврологии
РАМН», Москва

Поражение нервной системы при сахарном диабете. Возможности патогенетической коррекции

К.В. Антонова

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Сахарный диабет (СД) ассоциируется с высокой частотой поражения как центральной, так и периферической нервной системы. Автор обобщил современные представления о патогенезе диабетической невропатии (ДН) и клинических проявлениях ее наиболее часто встречающихся форм. Профилактика и лечение ДН представляют сложную терапевтическую задачу. В данном обзоре акцент сделан на целесообразности применения антиоксидантов в качестве патогенетической терапии. Показано, что препараты альфа-липоевой кислоты способствуют уменьшению проявлений окислительного стресса при поражении нервной системы у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, окислительный стресс, альфа-липоевая кислота

Введение

Сахарный диабет (СД) – первое неинфекционное хроническое заболевание, о котором в резолюции 61-й Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (ООН) от 20 декабря 2006 г. говорится как о всемирной угрозе [1]. Это связано с беспрецедентным ростом заболеваемости СД, смертность при котором в несколько раз превышает средние показатели по популяции, что приводит к колоссальным экономическим затратам и потерям трудовых ресурсов. Наблюдаемый в последние годы рост заболеваемости СД носит устойчивый характер, опережая самые пессимистичные прогнозы. Так, согласно опубликован-

ной в 2004 г. экспертной оценке, еще недавно называвшейся «неутешительной», число больных СД к 2030 г. должно было составить 366 млн. Однако, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) [2], эта цифра была достигнута уже в 2011 г. Ситуация в нашей стране отвечает мировой тенденции – по числу больных СД Российская Федерация занимает 5-е место в мире.

С каждым годом увеличивается не только число людей, страдающих этим недугом, но и количество связанных с ним смертей. По данным IDF, за 2011 г. в мире умерло 4,6 млн больных СД, половина из них были моложе 60 лет,

в том числе 1,1 млн не достигли возраста 50 лет. В 2012 г. по причинам, связанным с СД, умерло уже 4,8 млн человек. Высокая смертность при СД обусловлена развитием его осложнений. Таким образом, меры, направленные на предотвращение и лечение осложнений СД, в конечном счете нацелены на решение глобальной задачи – сокращение смертности.

Классификация поражений нервной системы при СД

Возможности лечения СД за последние годы существенно расширились благодаря появлению новых классов препаратов, которые позволяют проводить эффективную и безопасную сахароснижающую терапию. Тем не менее во многом по причине отсутствия действенных превентивных мер остро встает проблема не только адекватной коррекции гликемии, но и предотвращения и лечения осложнений СД. Наряду с другими осложнениями СД структурные и функциональные изменения нервной системы играют роль фактора, ограничивающего качество и продолжительность жизни больных СД. В связи с этим тактика лечения поражений нервной системы при СД приобретает все большее значение.

У больных СД страдает не только центральная (ЦНС), но и пери-



ферическая нервная система. Существуют различные классификации поражения нервной системы при СД, основанные на анатомическом и патофизиологическом принципах, клинических характеристиках, на разделении симметричных и асимметричных форм невропатии.

Согласно модифицированной классификации Р. Thomas [3] выделяют следующие варианты невропатии:

✓ генерализованные симметричные полиневропатии:

- сенсомоторная (хроническая);
- сенсорная (острая);
- гипергликемическая невропатия;

✓ автономная невропатия;

✓ фокальные и мультифокальные невропатии:

- краниальные;
- пояснично-грудная радикулоневропатия;
- фокальные тоннельные невропатии;
- проксимальная моторная невропатия (амиотрофия);

✓ хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия.

Классификация диабетической невропатии (ДН) И.И. Дедова и соавт. [4] включает:

✓ поражения ЦНС:

- энцефалопатия;
- миелопатия;

✓ поражения периферической нервной системы:

- диабетическая полиневропатия:
 - сенсорная форма (симметричная, несимметричная);
 - моторная форма (симметричная, несимметричная);
 - сенсомоторная форма (симметричная, несимметричная);
 - диабетическая мононевропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов);
- автономная (вегетативная) невропатия:
 - сердечно-сосудистая форма;
 - гастроинтестинальная форма;
 - урогенитальная форма;
 - бессимптомная гипогликемия;
 - другие формы.

Диабетическая невропатия – наиболее частое осложнение СД, поражающее до 50% больных СД как 1, так и 2 типа. Невропатия характеризуется прогрессивной потерей функции нервных волокон. Диабетическая периферическая невропатия определяется наличием симптомов и/или признаков дисфункции периферических нервов у пациентов с СД при исключении других причин [5]. Диагноз диабетической периферической невропатии может быть установлен только по результатам тщательного обследования пациента. У лиц с СД 1 типа симптомы диабетической периферической невропатии обычно появляются после многих лет заболевания. При СД 2 типа это осложнение может развиваться существенно быстрее – через несколько лет после диагностики СД, а в ряде случаев уже имеет место в момент установления диагноза. Автономная невропатия также может возникнуть на этапе предиабета, в этом случае у больных отмечаются расстройства парасимпатической функции [6, 7]. Периферическая невропатия отмечается почти у половины (47%) пациентов с СД [8]. Невропатия выявляется у 7,5% пациентов в момент диагностики СД. Более половины случаев составляет дистальная симметричная полиневропатия, в остальных случаях регистрируются фокальные поражения [9–11].

Опубликованы данные о том, что у мужчин с СД 2 типа ДН может развиваться раньше, чем у женщин [12], а невропатическая боль чаще поражает женщин. Однако не все исследователи находят этому подтверждение [13].

Патогенез ДН

Патологический процесс при ДН неспецифичен. У больных отмечается дегенеративная аксонопатия, которая характеризуется дистальной атрофией и уменьшением крупных и мелких миелинизированных нервных фибрилл с их вторичной дегенерацией, наблюдаются фокальная и сегментарная демиелинизация, дегенерация

миелинизированных и немиелинизированных тонких волокон.

Патогенез ДН многофакторный. В настоящее время обсуждается роль следующих метаболических и сосудистых факторов в развитии этого осложнения СД:

- активизация полиолового пути, что ведет к аккумуляции сорбитола, фруктозы, уменьшению содержания миоинозитола, снижению активности мембранной Na^+/K^+ -АТФазы;
- эндоневральный микроваскулярный дефицит с развитием ишемии и гипоксии, образованием свободных радикалов (окислительный стресс), активизация ядерного фактора каппа В, увеличение активности протеинкиназы С и поли(АДФ-рибоза)-полимеразы;
- нарушения метаболизма омега-6 жирных кислот и простагландинов, что приводит к повреждениям мембранных структур нерва, микроваскулярным и гемореологическим нарушениям;
- дефицит нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, нейротрофин-3, инсулиноподобный фактор роста, и нарушения аксонального транспорта;
- аккумуляция конечных продуктов избыточного гликирования в протеинах нерва и/или сосудистой стенки;
- иммунологические процессы с нарастанием системного воспаления и образованием аутоантител к волокнам блуждающего нерва (*n. vagus*), симпатическим ганглиям и мозговому веществу надпочечников [14–16].

Наличие невропатии серьезно снижает качество жизни пациентов. Более того, если первые симптомы могут быть весьма неприятны, то последующие осложнения, такие как невропатические язвы, аритмии, кишечная непроходимость, способны привести к ампутациям конечностей и даже к смерти пациентов. В связи с этим очень важно своевременно диагностировать ДН.

эндокринология



Диагностика диабетической периферической невропатии

Диагностика диабетической периферической невропатии включает определение невропатической симптоматики (положительной и отрицательной) при опросе и обследовании больного: оценку различных видов чувствительности (болевого, тактильной, вибрационной, чувства давления, холодовой, тепловой, проприоцепции), ахиллова и коленного рефлексов.

Для диагностики диабетической периферической невропатии применяют электрофизиологические методы исследования. В частности, для оценки состояния крупных миелинизированных нервных волокон проводят стимуляционную электромиографию (ЭМГ). Внедрение ЭМГ в практику врачей-эндокринологов позволило осуществлять дифференциальную диагностику диабетической периферической невропатии и других видов поражения периферических нервов на ранней (доклинической) стадии.

Отметим, что оценка проводящей функции нервов является эффективным неинвазивным методом диагностики диабетической периферической невропатии, используемым в большинстве клинических и эпидемиологических исследований. Такие методы, как биопсия икроножного нерва и биопсия кожи, позволяют оценить морфологическую картину повреждения тканей, что в ряде случаев бывает необходимо.

Конфокальная микроскопия – единственный неинвазивный метод оценки мелких немиелинизированных нервных волокон роговой оболочки и определения степени поражения периферической нервной системы. Этот чувствительный метод исследования позволяет проводить раннюю диагностику поражения мелких волокон. Важно, что корнеальные изменения согласуются с выраженностью поражения нервной системы, позволяют проводить оценку и мониторинг терапевтического воздействия [17].

Дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия

Наиболее распространенным вариантом поражения периферической нервной системы при СД является дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия (ДПН) – хроническое прогрессирующее заболевание, сопровождающееся повышенным риском смерти и снижением качества жизни [18, 19]. Самая распространенная его форма – хроническая сенсомоторная невропатия, для клинической картины данной формы характерна положительная неврологическая симптоматика (жжение, кинжальные боли, покалывания, гипералгезии и аллодинии), возникающая или усиливающаяся в ночное время или в состоянии покоя. Отрицательная симптоматика (онемение, утрата устойчивости при ходьбе) характерна для поздних стадий ДПН. Снижение проприоцептивной чувствительности и сенсорной иннервации мышц стопы в сочетании с повторяющейся малой травматизацией лежит в основе формирования невроостеоартропатии – стопы Шарко.

В результате выраженных нарушений функции нервов – в первую очередь невропатии, а также ишемии – развиваются тяжелые осложнения, в том числе синдром диабетической стопы. При тяжелой невропатии со снижением чувствительности стоп нарушение целостности кожи приводит к образованию язвенных дефектов. Согласно данным эпидемиологических исследований, в структуре всех ампутиаций нижних конечностей нетравматического характера доля больных СД составляет 50–70%. Среди патогенетических механизмов развития синдрома диабетической стопы наиболее значимыми являются дистальная сенсомоторная и автономная невропатия. Снижение чувствительности вследствие сенсорной невропатии, деформация стопы, обусловленная моторной невропатией, сухость кожи и нарушение кровообращения в системе артериовенозных шунтов являются основными со-

ставляющими невропатической формы синдрома диабетической стопы.

Диабетическая автономная невропатия

Поскольку ДН может манифестировать различными нарушениями: сенсорными, моторными или автономными, обследование больных должно быть направлено на выявление как ДПН, так и автономной невропатии (ДАН).

ДАН характеризуется полисимптомностью проявлений, что видно из классификации ее клинических форм по P. Kempner (таблица) [20], и представляет собой одно из серьезных осложнений, которому зачастую не уделяется должного внимания. Наличие ДАН связано с риском ранней смерти. Физиологическая активность сердечно-сосудистой системы находится под контролем автономной нервной системы. Сердечно-сосудистая форма ДАН существенно увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний: относительный риск, по данным метаанализа 15 клинических исследований, составил 3,45% (95% доверительный интервал (ДИ) 2,66–4,47; $p < 0,001$) [21]. Сведения о частоте ДАН у больных СД, представленные разными авторами, сильно варьируют, что объясняется различиями между категориями обследованных пациентов и методами диагностики.

Диагностика сердечно-сосудистой формы ДАН проводится с использованием ряда тестов. Удлинение интервала QT связано с тяжестью ДАН и является фактором риска смерти при СД. На фоне ДАН может развиваться нарушение циркадной вариабельности симпатовагальной активности, приводящее к недостаточному ночному снижению артериального давления (АД). Оптимизировать гипотензивную терапию позволяет точное мониторирование АД.

Другим частым симптомом ДАН является эректильная дисфункция – один из факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Это расстройство



определяется у 27% мужчин при диагностике СД [22], в связи с чем необходимо своевременное выявление его нейрогенной составляющей.

Гипергликемическая невропатия

Гипергликемическая невропатия характеризуется быстрообратимыми неврологическими нарушениями, состояние больного улучшается на фоне нормализации показателей гликемии.

Фокальные и мультифокальные невропатии

Тоннельные невропатии отмечаются в основном у лиц с СД 2 типа в пожилом и преклонном возрасте, чаще представлены невропатией запястного канала. Краниальные невропатии встречаются редко, в основном у лиц старческого возраста. Диабетическая амиотрофия проявляется одно- или двусторонней тяжелой болевой симптоматикой, сопровождающейся атрофией мышц бедра [23].

Диабетическая люмбосакральная радикулопатия

В отличие от ДПН диабетическая люмбосакральная радикулопатия не связана с длительностью заболевания СД и качеством гликемического контроля. При этой форме ДН в биоптатах обнаруживаются явления микровакулитита [24], предположительно аутоиммунной этиологии.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Подозрение на хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию может возникнуть при быстро прогрессирующей полиневропатии.

Поражение ЦНС при СД

При СД высока частота поражений не только периферической нервной системы, но и головного мозга. СД является фактором риска острых нарушений мозго-

вого кровообращения (ОНМК). Ежегодно в нашей стране регистрируется более 450 тысяч инсультов, при этом уровень смертности в остром периоде заболевания достигает 35%, а к концу первого года – 50%. В России проживает свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, треть из которых составляют лица трудоспособного возраста; к труду возвращается только четверть из них [25]. Инсульт относится к основным причинам смерти больных СД, от ОНМК погибает около 20% лиц с СД [26]. Доказано, что наличие ДАН является независимым фактором риска развития инсульта, это может быть связано с поражением церебральных сосудов и нарушением регуляции церебрального кровотока у пациентов с ДАН [27].

Важным этапом «патобиохимического каскада» при цереброваскулярных заболеваниях является активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Известно несколько причин высо-

Таблица. Клиническая классификация диабетической автономной невропатии (ДАН) по P. Kempler [20]

Форма ДАН	Проявления
Сердечно-сосудистая	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром «денервации» сердца), аритмии, ортостатическая гипотония, безболевого 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 мочеточников 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
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нарушение терморегуляции	Субфебрильная температура
Невропатия 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 эндотелия на гормоны-регуляторы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на ортопробу и изменения артериального давления, нарушение адекватной секреции предсердного натрийуретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение



кой чувствительности ткани мозга к окислительному стрессу. Составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20–25% получаемого организмом кислорода. Превращение в супероксид-анион всего 0,1% этого количества крайне токсично для нейронов. Высокое содержание в мозговой ткани полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, являющихся субстратом ПОЛ, способствует большей интенсивности ПОЛ в нервной ткани, чем в любой другой. Кроме того, высокая концентрация ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для функционирования ферментов и дофаминовых рецепторов, наряду с экспериментально доказанным низким уровнем активности антиоксидантных факторов в веществе мозга, способствует его ишемии. Согласно морфологическим исследованиям, в основе поражения головного мозга у больных СД 2 типа лежат макро- и микроангиопатии с вовлечением экстракраниальных и церебральных артерий крупного и мелкого калибра и нарушением микроциркуляции. Как известно, для СД характерно поражение мелких сосудов, особенно сетчатки, почек и мозга. Изменения, затрагивающие головной мозг, чаще всего локализуются в таламусе, внутренней капсуле и мосту мозга [28].

Поиск способов коррекции выявленных сосудистых нарушений у пациентов с СД обусловлен той ролью, которую играет окислительный стресс в развитии атеросклероза, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также других осложнений СД. Для замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга у больных СД 2 типа необходимы меры, направленные на коррекцию нарушений метаболизма (изменения жирового и углеводного обмена), инсулинорезистентности, а также гемореологии и гемостаза. Комплексное воздействие на основные звенья патогенеза позволит улучшить прогноз и качество жизни пациента. Помимо специфической терапии, па-

циентам с цереброваскулярными заболеваниями на фоне СД можно назначать препараты метаболического и антиоксидантного ряда, доказавшие свою эффективность.

Место препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении больных СД с ДН

Основным методом профилактики и лечения ДН является достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля. В клинической практике обеспечить идеальную компенсацию углеводного обмена в течение долгого времени можно лишь у небольшой части пациентов. Результаты проведенных ранее исследований показали, что для замедления прогрессирования ДПН недостаточно интенсификации терапии СД 2 типа или многофакторного воздействия, направленного на уменьшение сердечно-сосудистого риска [29–31]. Вопрос патогенетического лечения ДН остается нерешенным. Симптоматическая терапия, применяемая при ДПН, несомненно, улучшает качество жизни пациента, но не воздействует на патогенетические механизмы развития и прогрессирования этого осложнения. В целом терапия ДПН представляет определенные сложности для практических врачей [32].

Поскольку улучшение компенсации углеводного обмена до целевых значений у больных СД не сопровождается нормализацией окислительного статуса [33], считается целесообразным применение антиоксидантов в комплексном лечении СД [34].

Подход к лечению больных СД с поражением нервной системы должен учитывать коморбидные состояния. Важно не игнорировать такие факторы, как снижение массы тела, прекращение курения, контроль АД и коррекция дислипидемии [35].

Альфа-липоевая, или тиоктовая, кислота (АЛК), бенфотиамин, ацетил-L-карнитин и ряд других препаратов рассматриваются исследователями в качестве агентов, направленных на уменьшение про-

явлений окислительного стресса при поражении нервной системы. АЛК представлена в качестве кофактора в многоферментных комплексах и митохондриальных ферментах, катализирующих окислительное декарбоксилирование пирувата и других альфа-кетокислот. Активная форма тиоктовой кислоты является сильным восстановителем регенерирующих окисленных антиоксидантов, таких как аскорбат, глутатион, кофермент Q₁₀ и витамин E. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу эффективности АЛК при поражении нервной системы.

АЛК используется для лечения полиневропатии достаточно давно, но серьезный интерес к этому препарату возник в середине 90-х гг. прошлого века после публикации D. Ziegler и соавт. данных исследования ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – Альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии) [36]. Было показано, что АЛК оказывает отчетливый положительный дозозависимый эффект в отношении невропатической симптоматики при ДПН, а также нормализует окислительный статус у больных ДПН, способствует восстановлению баланса в про- и антиоксидантной системе, уменьшает проявления окислительного стресса, улучшает функциональное состояние периферических нервов [37]. АЛК уменьшает окислительный стресс, способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, усиливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным повышением скорости проведения по нервам. Применение АЛК снижает выраженность клинических проявлений ДПН у больных СД 1 типа; по данным ЭМГ, на фоне лечения препаратом улучшается скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервам. Отмечается положительное влияние АЛК на вегетативную регуляцию сердечного ритма. АЛК также эффективна в лечении ДН с выраженным болевым



синдромом [38]. В исследовании ALADIN II [39] по данным ЭМГ показано увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n. suralis*) у пациентов с СД 1 и 2 типа, принимавших АЛК, по сравнению с группой плацебо.

Данные об эффективности АЛК при ДПН неоднозначны, не все исследования подтверждают ее положительное действие. В исследовании симптоматической диабетической невропатии (SYDNEY) показано, что применение АЛК перорально в течение 5 недель способствовало существенному уменьшению невропатической боли по сравнению с плацебо [40]. В исследовании K.J. Ruhnau и соавт. продемонстрирована эффективность АЛК при трехнедельном приеме [41]. По некоторым данным, применение инъекционных форм АЛК способствует умеренному улучшению неврологических параметров [42].

Эффективность и безопасность АЛК продемонстрированы в проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами NATHAN (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy – Неврологическая оценка эффекта тиоктовой кислоты при диабетической невропатии), в которое было включено 460 пациентов с ДПН. Через 4 года было установлено, что прием 600 мг АЛК хорошо переносится и уменьшает неврологическую симптоматику и дефицит [43]. В ряде исследований доказана эффективность АЛК при лечении ДАН, ее сердечно-сосудистой формы и энтеропатии [44, 45]. В эксперименте показано, что АЛК обладает протективным эффектом в отношении шванновских клеток, уменьшая апоптоз в условиях гипергликемии [46].

Ряд авторов продемонстрировали, что уменьшение проявлений окислительного стресса при применении АЛК является эффективным средством для обеспечения нейропротекции при церебральной ишемии и поражении зрительного нерва [47, 48]. Установлена спо-

собность АЛК уменьшать объем зоны инфаркта и улучшать неврологическое функционирование в эксперименте при транзиторной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии [49].

По данным отечественных исследователей, при применении препарата тиоктовой кислоты (Берлитион®) регистрируется активизация процессов ПОЛ, отмечен нейропротективный эффект, связанный с предотвращением повреждающего воздействия свободных радикалов на клеточные мембраны и уменьшением выраженности окислительного стресса, что является патогенетическим обоснованием использования данного средства в качестве антиоксиданта при ишемическом поражении головного мозга [50]. В работе А.Б. Гехт описано исследование, в котором препарат Берлитион® изучался как антиоксидант для адъювантного лечения больных в восстановительном периоде после инсульта. Данной категории пациентов Берлитион® назначали в течение 16 недель перорально по 300 мг 2 раза в день или внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг с последующим переходом на пероральный прием. В результате у пациентов, получавших наряду с традиционным лечением инсульта Берлитион®, через 16 недель наблюдения прирост баллов по оценочной шкале B. Lindmark был существенно и достоверно больше, чем в группе плацебо-контроля, причем результат оказался сравнимым в группах перорального и комбинированного применения препарата, что очень важно, так как в клинической практике удобство терапевтического режима имеет большое значение. Фармакоэкономический анализ исследования продемонстрировал, что стоимость одного балла прироста по шкале B. Lindmark была достоверно меньшей в группах пациентов, получавших Берлитион® [51]. Антиоксидантные эффекты АЛК не ограничиваются нервной системой. Известно, что АЛК играет

значимую роль в регуляции метаболических процессов в печени [52]. Как известно, СД зачастую сопутствует неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). А поскольку схемы медикаментозной терапии НАСГ только разрабатываются, больным рекомендованы препараты, обладающие мембраностабилизирующим и антиоксидантным свойством, в том числе и препараты АЛК.

Исходя из экспериментальных данных последнего десятилетия об эффективности АЛК в утилизации гидроксильных радикалов и повышении внутриклеточной концентрации витаминов Е, С, глутатиона, а следовательно, в обеспечении антиоксидантной защиты печени, С.Д. Подымова и соавт. изучали влияние препарата Берлитион® на течение НАСГ, в патогенезе которого нарушение ПОЛ играет важнейшую роль. В результате лечения у большинства больных отмечен положительный клинический эффект, в частности снижение показателей цитолиза и холестаза, уровня холестерина. Показатели трансаминаз на фоне проведенного лечения уменьшились в одинаковых пределах: активные аланинаминотрансферазы – в среднем в 1,68 раза, аспартатаминотрансферазы – в 1,6 раза [53].

Одним из побочных эффектов, наблюдаемых при приеме АЛК, может быть уменьшение уровня глюкозы крови, что способствует снижению потребности в интенсификации гипогликемического вмешательства и позволяет сократить дозу сахароснижающих средств. В ряде случаев целесообразно проведение контроля гликемии на фоне лечения АЛК для оценки необходимости коррекции фоновой терапии.

Сегодня такое показание к применению препаратов АЛК, как ДПН, зарегистрировано в Германии и во многих других европейских государствах [54]. Взрослым при ДПН обычно рекомендуется прием 600 мг АЛК (2 таблетки препарата Берлитион® 300) в сутки. При заболеваниях печени взрослым обычно назначают АЛК в дозе 600–1200 мг в сутки.

Эндокринология



При тяжелых заболеваниях рекомендуется начинать терапию с парентеральных форм препарата. В рекомендациях J. Shaker и M. Stevens [35] по лечению ДПН применение АЛК в дозе 600 мг в день охарактеризовано как оп-

тимальный «баланс между эффективностью и возможными побочными эффектами».

Таким образом, антиоксидант АЛК имеет широкий спектр показаний к применению при различных состояниях, связанных

с СД. Возможности нейро- и гепатопротекции без необходимости интенсификации гипогликемического вмешательства определяют преимущества назначения препаратов АЛК при осложнениях СД и коморбидных состояниях. ☼

Литература

1. Резолюция 61-й сессии Генеральной ассамблеи ООН № A/RES/61/225 от 20 декабря 2006 г.
2. IDF Diabetes Atlas. 5th edition., 2011.
3. *Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. Руководство для врачей. М., 2003. 456 с.
5. *Boulton A.J., Malik R.A.* Diabetic neuropathy // *Med. Clin. North Am.* 1998. Vol. 82. № 4. P. 909–929.
6. *Wu J.S., Yang Y., Lin T. et al.* Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 10. P. 3885–3889.
7. *Putz Z., Tabák A.G., Tóth N. et al.* Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 181–183.
8. *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.
9. *Perkins B.A., Olaleye D., Bril V.* Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 3. P. 565–569.
10. *Shaw J.E., Zimmet P.Z.* The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetes Reviews.* 1999. Vol. 7. P. 245–252.
11. *Pirart J.* Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patient observed between 1947 and 1973 // *Diabetes Care.* 1978. Vol. 1. P. 168–188.
12. *Aaberg M.L., Burch D.M., Hud Z.R., Zacharias M.P.* Gender differences in the onset of diabetic neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2008. Vol. 22. № 2. P. 83–87.
13. *Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др.* Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // *Нервно-мышечные болезни.* 2012. № 1. С. 25–31.
14. *Tomlinson D.R., Gardiner N.J.* Glucose neurotoxicity // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 36–45.
15. *Cameron N.E., Cotter M.A.* Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway // *Curr. Drug Targets.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 60–67.
16. *Ziegler D.* Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 208–220.
17. *Tavakoli M., Petropoulos I., Malik R.* Assessing corneal nerve structure and function in diabetic neuropathy // *Clin. Exp. Optom.* 2012. Vol. 95. P. 338–347.
18. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
19. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.* Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
20. *Kempler P.* Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. Vol. 3. № 2. P. 84–90.
21. *Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R.* The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 6. P. 1895–1901.
22. *Sairam K., Kulinskaya E., Boustead G.B. et al.* Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile dysfunction // *BJU Int.* 2001. Vol. 88. № 1. P. 68–71.
23. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2012.
24. *Tracy J.A., Engelstad J.K., Dyck P.J.* Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 44–48.
25. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика: Руководство для врачей / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2-е изд. М., 2009. 281 с.
26. *Phipps M.S., Jastreboff A.M., Furie K., Kernan W.N.* The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2012. Vol. 12. № 3. P. 314–323.
27. *Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A. et al.* Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes // *Auton. Neurosci.* 2003. Vol. 108. № 1–2. P. 73.
28. *Fisher C.M.* Lacunar infarcts. A review // *Cerebrovasc. Dis.* 1991. Vol. 1. № 6. P. 311–320.
29. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. 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.
30. *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.
31. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
32. *Ziegler D., Luft D.* Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? // *Int. Rev. Neurobiol.* 2002. Vol. 50. P. 431–463.
33. *Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др.* Влияние компенсации углеводного обмена на свободно-

эндокринология

Берлитион®

тиоктовая кислота



АНТИОКСИДАНТ НУЖНОГО КАЛИБРА!



Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Индивидуальный подход к антиоксидантной терапии

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии¹
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов
- Способствует восстановлению температурной, вибрационной и болевой чувствительности²

Литература:

1. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33: 2285–2293.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина, 2005 — 511 с.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

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

Подробная информация о препаратах
содержится в инструкциях по применению
от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов
здравоохранения. Отпускается по рецепту.



- радикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной защиты при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49. № 2. С. 51–54.
34. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Антиоксидантная терапия диабета и его поздних осложнений: пособие для врачей. М., 2001. 24 с.
 35. Shakher J., Stevens M.J. Update on the management of diabetic polyneuropathies // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2011. Vol. 4. P. 289–305.
 36. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
 37. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Абдулина О.В. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 1. С. 36–39.
 38. Северина Т.И., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю. и др. Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2000. № 4. С. 33–35.
 39. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. a-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. P. 421–430.
 40. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alphalipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
 41. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // Diabet Med. 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
 42. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
 43. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J. et al. Effect of 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial [abstract] // Diabetes. 2007. Vol. 56. Suppl. 1. A2.
 44. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study) // Rom. J. Intern. Med. 2004. Vol. 42. № 2. P. 457–464.
 45. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
 46. Sun L.Q., Chen Y.Y., Wang X. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose // Biochem. Pharmacol. 2012. Vol. 84. № 7. P. 961–973.
 47. Rocamonde B., Paradells S., Barcia J.M. et al. Neuroprotection of lipoic acid treatment promotes angiogenesis and reduces the glial scar formation after brain injury // Neuroscience. 2012. Vol. 224. P. 102–115.
 48. Liu B., Ma X., Guo D. et al. Neuroprotective effect of alpha-lipoic acid on hydrostatic pressure-induced damage of retinal ganglion cells in vitro // Neurosci Lett. 2012. Vol. 526. № 1. P. 24–28.
 49. Clark W.M., Rinker L.G., Lessov N.S. et al. Efficacy of antioxidant therapies in transient focal ischemia in mice // Stroke. 2001. Vol. 32. P. 1000–1004.
 50. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2008. Т. 108. № 6. С. 37–42.
 51. Гехт А.Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // Consilium Medicum. 2000. Vol. 2. № 12. P. 521–525.
 52. Pessayre D., Mansouri A.M., Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2002. Vol. 282. № 2. P. G193–199.
 53. Подымова С.Д., Давлетшина И.В., Морозова Н.Ю. Применение альфа-липоевой кислоты (Берлитиона) у больных с хроническими заболеваниями печени // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 1. С. 62–64.
 54. Singleton J.R., Smith A.G. The diabetic neuropathies: practical and rational therapy // Semin. Neurol. 2012. Vol. 32. № 3. P. 196–203.

Nervous system involvement in diabetes: pathogenetic treatment

K.V. Antonova

Federal State Budgetary Institution 'Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences', Moscow

Contact person: Kseniya Valentinovna Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

Diabetes mellitus is frequently associated with central and periphery nervous system disorders. The author discusses current concepts of pathogenesis of diabetic neuropathy (DN) and clinical manifestations of most common forms of DN. Prevention and treatment of DN may be complicated. Antioxidants are recommended for pathogenetic treatment of DN. Administration of alpha-lipoic acid is associated with decreased oxidative stress in diabetic patients with neuropathy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, oxidative stress, alpha-lipoic acid

5 декабря 2013 г.

Монотематическая конференция
«Фиброз и его последствия»

Будут освещены современные аспекты этиологии, патогенеза, дифференциального диагноза и лечения пациентов с фиброзом.

Формат проведения: 150-200 специалистов, интересующихся данной проблемой, интерактивный формат

6-7 декабря 2013 г.

VIII Монотематическая конференция
«Хочу все знать о вирусных гепатитах»

Тема: Современное состояние проблемы и новые достижения: острые и хронические вирусные гепатиты В, С, D

Ежегодная конференция, которая традиционно проводится в декабре и освещает проблемы и новые тенденции в ведении и лечении пациентов с вирусными заболеваниями печени



*Ждем Вас по адресу:
г. Москва, Лесная улица, 15
Отель «Холидей Инн Лесная»*



www.rsls.ru



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Ожирение: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ терапии

С.В. Подачина, А.М. Мкртумян

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

Распространенность ожирения неуклонно растет во всех странах мира. Опасность ожирения для здоровья обусловлена его тесной связью с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, болезнями суставов и др. В статье приведены современные критерии оценки избыточной массы тела и ожирения, подробно охарактеризован патогенез ожирения. Представлены данные исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность препарата XL-S MEDICAL на основе комплекса волокон литрамин (Litramine) IQP G-002AS для снижения массы тела у пациентов с ожирением и избыточной массой тела.

Ключевые слова: *избыточная масса тела, ожирение, индекс массы тела, литрамин*

Введение

Ожирение – это хроническое рецидивирующее заболевание. Начиная со второй половины XX века распространенность ожирения по масштабу сравнивают с эпидемией [1]. Основной причиной увеличения распространенности ожирения в конце XX – начале XXI века является дисбаланс между избытком поступления

энергии в организм в виде продуктов и ее сниженным расходом вследствие уменьшения двигательной активности современного человека.

Опасность ожирения для здоровья обусловлена его тесной связью с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом (СД), онкологическими заболеваниями, болезнями суставов и др.

Критерии оценки избыточной массы тела и ожирения

Одним из критериев оценки массы тела служит индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела (в килограммах) к показателю роста (в метрах), возведенному в квадрат. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на основании ИМТ разработала классификацию избыточной массы тела и ожирения (табл. 1) [2].

По данным Е.Е. Calle и соавт., смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается по мере повышения массы тела: риск смерти при ИМТ ≥ 35 кг/м² у мужчин почти в 2,8 раза больше, а у женщин в 2,2 раза больше, чем у лиц с ИМТ от 20,5 до 23,4 кг/м². Смертность среди людей с ИМТ ≥ 30 кг/м² на 50–100% превышает этот показатель у лиц с ИМТ ниже 25 кг/м² [3].

Следует иметь в виду, что ИМТ не является достоверным показателем и не отражает степень ожирения у некоторых категорий лиц, в частности:



- у детей в период роста;
- лиц старше 65 лет;
- спортсменов и лиц с очень развитой мускулатурой;
- беременных.

Для определения не только степени ожирения, но и его типа (равномерное отложение подкожной жировой клетчатки; абдоминальное, или андройдное, ожирение; гиноидное ожирение) рекомендуется рассчитывать отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Для андройдного типа ожирения характерно преимущественное отложение жира в области живота, для гиноидного – в области ягодиц и бедер. ОТ следует измерять по средней линии между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости, а ОБ – на уровне большого вертела бедренной кости. В норме отношение ОТ/ОБ составляет у мужчин менее 1,0, у женщин – менее 0,85 [4].

Показатель ОТ коррелирует с количеством абдоминального жира, представляет собой четкий диагностический признак и может быть использован для контроля эффективности терапии ожирения. В норме он должен быть не выше 94 см у мужчин и не выше 80 см у женщин.

Существуют разные классификации ожирения, в основу которых положены этиологические и патогенетические механизмы развития заболевания. С учетом результатов современных исследований М.И. Балаболкин и соавт. предложили классифицировать ожирение следующим образом:

- ✓ первичное, или эссенциальное, ожирение:
 - обычное, или простое, ожирение (полигенной природы);
 - моногенные формы ожирения (мутации генов);
- ✓ вторичное ожирение:
 - нейроэндокринное ожирение (гипоталамическое: опухоли, травмы, воспаление; синдром Кушинга и др.);
 - ожирение в сочетании с задержкой психического развития при генетических синдромах (синдром Прадера – Вилли,

врожденная остеодистрофия Олбрайта, синдром Лоренса – Муна – Бидля и др.) [4].

Патогенез ожирения

Доказано, что немаловажную роль в развитии ожирения играет нарушение функций организма, поддерживающих постоянную массу тела [5]. Регуляцию контроля массы тела осуществляют нервная и эндокринная системы. Центральная нервная система (ЦНС) непосредственно и через гипоталамические ядра принимает участие в контроле приема пищи. Повреждение вентромедиального гипоталамического ядра в эксперименте приводит к повышению аппетита и, соответственно, к увеличению массы тела. Кроме того, разрушение вентромедиального ядра гипоталамуса сопровождается повышением уровня инсулина в крови, что также способствует развитию ожирения. В связи с этим вентромедиальные гипоталамические ядра называют «центром насыщения» [6].

Вентролатеральные ядра гипоталамуса, напротив, способствуют снижению аппетита и уменьшению массы тела, что было показано в эксперименте на животной модели. Эту область гипоталамуса называют «центром голода» [5]. Вентромедиальные ядра гипоталамуса имеют многочисленные связи с норадренергической системой, тогда как вентролатеральные – с дофаминергической. Исследования последних лет показывают, что анатомически «центр голода» и «центр насыщения» гипоталамуса как таковые отсутствуют, а нервные элементы, оказывающие возбуждающее или угнетающее влияние на аппетит, расположены диффузно, и контроль их функции осуществляется лимбической системой и корой головного мозга. В процессах поступления и расходования энергии в организме также участвует эндорфинергическая и серотонинергическая иннервация [5–7].

Непосредственное влияние на аппетит оказывает содержание гликогена в печени: при его сни-

Таблица 1. Классификация недостаточной, избыточной массы тела и ожирения у взрослых в соответствии с величиной ИМТ (адаптировано по [2])

Индекс массы тела, кг/м ²	Классификация
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16–18,49	Недостаточная масса тела (дефицит)
18,5–24,99	Норма
25–29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30–34,00	Ожирение первой степени
35–39,99	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

жении отмечается повышение аппетита. Аппетит регулируют и гормоны желудочно-кишечного тракта, в частности холецистокинин. Холецистокинин секретируется в слизистой оболочке тощей и верхней части тонкой кишки и усиливает внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, а также образование желчи и перистальтику желчного пузыря. Рецепторы к холецистокинину обнаружены в ЦНС животных и человека. Предполагается, что прием пищи приводит к высвобождению холецистокинина в кровь; достигая отделов ЦНС, он снижает аппетит и вызывает чувство насыщения [8].

В настоящее время установлено, что на чувство насыщения влияет также глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) [9]. Внутривенная инфузия ГПП-1 способствует значительному снижению аппетита как у пациентов с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Исследования Е. Ravussin и соавт. показали, что основную роль в развитии ожирения играет скорость метаболизма в покое, или основной обмен – расход энергии в неактивный период. Энергия необходима человеку для поддержания физиологических процессов и температуры тела, но из всей энергии, поступающей в организм с пищей, около 60–75% расходуется на поддержание основного обмена (процессы клеточного метаболизма, кровообращение, дыхание, выделение, поддержание температуры тела, функциониро-



Комплекс из натуральных волокон литрамин IQR G-002AS, полученный из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*) и стандартизованный в отношении липофильной активности, понижает всасывание жира пищи посредством связывания жиров в желудочно-кишечном тракте.

вание жизненно важных нервных центров мозга, постоянная секреция эндокринных желез), 15–25% тратится при физической активности и 10–15% – на динамическое и специфическое действие пищи – так называемый термогенез. В организме всегда должен сохраняться баланс между поступлением и расходом энергии. Если приход энергии постоянно превышает ее расходование, то наблюдается увеличение массы тела. Увеличение массы тела взрослого человека всегда происходит за счет жировой ткани, а не каких-либо других тканей организма [10].

Метаболические нарушения при абдоминальном ожирении, для которого характерно преимущественное отложение жира в области большого сальника и ретроперитонеальном пространстве, обусловлены особой функциональной активностью жировой ткани данной области. Скорость липолитических процессов в адипоцитах абдоминальной области значительно выше, чем в периферических адипоцитах (подкожно-жировая клетчатка), вследствие чего создаются условия для развития гиперлипидемии, жировой инфильтрации печени, инсулинорезистентности. Кроме того, жировая ткань абдоминальной области является местом образования некоторых гормонов, биологически активных веществ, цитокинов [11, 12].

В крови, отекающей от адипоцитов абдоминальной области, было обнаружено большое количество фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), экспрессия гена которого

повышена как в жировой ткани, так и в мышцах больших ожирением.

Известно, что ФНО-альфа усиливает инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани, но не печени. Описаны два возможных механизма влияния ФНО-альфа на инсулинорезистентность: 1) подавление процессов инсулин-опосредованного фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора, что нарушает процессы передачи инсулинового сигнала в клетку; 2) снижение экспрессии гена GLUT-4 в жировой ткани (при этом влияние на мышечную ткань отсутствует) [13], а также снижение экспрессии гена липопротеиновой липазы [14]. Рецептор ФНО-альфа опосредует все виды действия цитокина – аптоз, дифференцировку и пролиферацию клеток. У пациентов с абдоминальным ожирением уровень ФНО-альфа коррелирует с ИМТ, отношением ОТ/ОБ, базальным и постпрандиальным уровнем глюкозы крови и степенью инсулинорезистентности. Уменьшение массы тела приводит к снижению экспрессии гена ФНО-альфа и его уровня в плазме крови, что сопровождается восстановлением чувствительности тканей к инсулину. Попытки повлиять на уровень ФНО-альфа и тем самым улучшить чувствительность тканей к инсулину не дали положительных результатов [15].

Жировая ткань является местом образования лептина – пептидного гормона, регулирующего энергетический обмен. Содержание лептина в плазме крови подвержено значительным колебаниям в течение суток, максимальные его значения отмечаются в ночное время. Среднесуточная концентрация лептина четко коррелирует с количеством подкожного жира, тогда как количество висцерального жира не оказывает влияния на уровень лептина в плазме крови [11, 12]. Рецепторы к лептину обнаружены на ядрах гипоталамуса. Отмечены взаимосвязи между лептином и нейропептидом Y

(НПУ) – одним из самых сильных стимуляторов приема пищи [16]. Введение лептина сопровождается снижением экспрессии гена НПУ. Исследования показали, что лептин снижает синтез липидов, триглицеридов, повышает окисление жирных кислот в островковых клетках поджелудочной железы и модулирует секрецию инсулина бета-клетками. В норме лептин выполняет роль связующего звена между жировой тканью и ЦНС. Таким образом осуществляется контроль энергетического баланса.

Ряд наблюдений доказывают связь ожирения с нарушением секреции лептина. При мутации гена лептина, так же как и при мутации гена рецептора лептина, наблюдаются полифагия и ожирение [17]. В 1997 г. E. Ravussin и соавт. показали, что относительная гиполептинемия у индейцев племени пима предшествует развитию у них ожирения [18]. Это позволяет предположить, что снижение секреции лептина имеет значение в патогенезе ожирения, которое в дальнейшем способствует нарушению углеводного обмена и развитию СД 2 типа.

Известно, что при ожирении в крови умеренно повышается уровень кортизола, который также может вызывать резистентность тканей к лептину. Нарушение чувствительности тканей к лептину может быть связано с белковосвязывающей функцией плазмы крови и с пострецепторными механизмами [19].

В регуляции энергетического обмена основное место принадлежит гипоталамусу, и повреждение его вентромедиальной области или паравентрикулярных ядер сопровождается гиперфагией, снижением расхода энергии и увеличением массы тела. Повреждение латерального гипоталамуса вызывает гипофагию, повышение расходования энергии и, соответственно, уменьшение массы тела [17, 19]. Эти области имеют пептиды, регулирующие постоянство массы тела. К ним относятся НПУ, агутин-родствен-



ный белок (в экспериментальных условиях показано, что белок Агути (Agouti) является антагонистом рецептора меланотонин-стимулирующего гормона (анорексигенного гормона) и рецептора типа 4 к меланокортину в гипоталамусе) [19–21].

Говоря о механизмах развития ожирения, важно отметить роль митохондриальных разобщающих белков, которые являются переносчиками протонов и при достаточной активности разобщают процессы окисления глюкозы и тканевое дыхание, в результате чего образуется много тепловой энергии. Этим бурная жировая ткань, которая принимает основное участие в процессах термогенеза в организме, отличается от белой жировой ткани. Известны митохондриальные разобщающие белки 1, 2 и 3-го типа. Кроме бурого жира, они обнаружены и в других тканях организма – в экстра- и интраперитонеальной жировой ткани, легких, печени, селезенке, макрофагах [22]. Изучение уровня экспрессии гена митохондриальных разобщающих белков в различных тканях здоровых людей и больных ожирением позволяет исследователям высказать предположение о том, что при снижении экспрессии данного гена или его мутации запускаются механизмы развития ожирения. Экспрессия генов митохондриальных разобщающих белков регулируется разными механизмами, задействованными в контроле образования и расходования энергии в организме: симпатической нервной системой, бета-3-адренорецепторами, тиреоидными гормонами и др. [23].

Заболевания, ассоциирующиеся с ожирением

Многочисленными исследованиями установлено, что абдоминальный тип ожирения связан с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), СД 2 типа [24–27]. У мужчин при ожирении чаще развивается ИБС, сердечная недостаточность, повы-

шается смертность от заболеваний сердца; у женщин – ИБС, нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность. При ожирении чаще отмечаются АГ, гипертрофия левого желудочка и ночное апноэ; повышается уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности в крови, то есть развивается атерогенная диспротеинемия. У больных с ожирением чаще отмечается желчнокаменная болезнь, так как при ожирении нарушается эвакуация желчи из желчного пузыря. У лиц с ожирением выявляются нарушения функции эндокринных желез. Так, у женщин нарушается менструальный цикл, что обусловлено расстройством гипоталамо-гипофизарной системы: субнормальным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) [26]; также могут выявляться симптомы гиперандрогении, гирсутизм. В жировой ткани увеличивается конверсия андростендиона надпочечников в эстрон, который является слабым эстрогеном. Наличие в жировой ткани фермента ароматазы также способствует местному повышению уровня эстрогенов и усилению процессов пролиферации. У пациентов с ожирением отмечено уменьшение содержания гормона роста [28]. При ожирении повышаются образование кортизола и скорость его выведения, но при этом сохраняются в норме его уровень в крови, секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ответ на введение кортиколиберина и секреция кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ. Однако в жировой ткани ускоряется превращение кортизона в кортизол, так как усиливается активность 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы – фермента, конвертирующего кортизон в кортизол. Заболевания суставов у больных ожирением выявляются чаще, чем у лиц без ожирения. Риск развития остеоартроза возрастает в 9–13 раз на каждый килограмм избыточной массы тела [29].

Лечение ожирения

Лечение рекомендуется всем больным с ИМТ выше 27 кг/м² и тем лицам, у кого наряду с избыточной массой тела или ожирением, независимо от ИМТ, имеются АГ, гиперлипидемия, СД, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания суставов и др. Терапия ожирения включает изменение образа жизни и медикаментозное лечение. Целью лечения является снижение массы тела на 10% от исходной. Ежедневно желательнее снижать массу тела не более чем на 1 кг.

Изменение образа жизни и диетотерапия

При лечении ожирения основополагающим принципом является модификация образа жизни, которая подразумевает изменение пищевого рациона и динамические нагрузки. Следует обращать внимание на калорийность пищевых продуктов, наличие в них усилителей вкуса, консервантов, красителей; учитывать содержание жира в молочных продуктах (молоко, кефир, йогурт, сыр), отдавая предпочтение продуктам с низкой долей жира или обезжиренным. Больным с ожирением нежелательно употребление консервированных продуктов или промышленно приготовленной пищи, посещение ресторанов быстрого питания, поскольку там при приготовлении пищи используют много жира, соли и сахара. Пища таких пациентов должна быть богата клетчаткой, витаминами и минеральными веществами.

Необходимо учитывать также режим питания и количество пищи в порции.

В настоящее время доказано, что популярные диеты («кремлевская», рисовая, белковая и др.) не являются физиологичными и могут приводить к различным нарушениям со стороны внутренних органов. Следует помнить о том, что масса тела начнет снижаться только тогда, когда количество поступающей энергии будет меньше расходуемой. Наряду с диетическими меро-

эндокринология



приятными обязательным компонентом здорового образа жизни являются физические нагрузки, которые определяются в соответствии с возрастом, степенью выраженности ожирения и сопутствующими заболеваниями. Это может быть ежедневная ходьба на постепенно увеличивающееся расстояние, разная по продолжительности и скорости.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение ожирения проводится в случае неэффективности диетотерапии и мер по изменению образа жизни или как компонент комплексной терапии. Лекарственные препараты, рекомендованные для лечения ожирения, могут иметь достаточно серьезные побочные эффекты, поэтому назначать их следует с учетом состояния сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, психического статуса больного и многих других важных факторов. А если учесть, что пациенты с ожирением, как правило, страдают СД 2 типа и другими тяжелыми сопутствую-

щими заболеваниями, то назначать им лекарственные препараты для снижения массы тела нежелательно [30–32].

Нефармакологическое лечение

Интерес к нефармакологическим средствам для снижения массы тела продолжает расти. Однако характеристики этих продуктов и недостаток данных клинических исследований затрудняют их широкое применение. Ситуация меняется с появлением новых комплексных препаратов из натуральных волокон. Одно из таких средств – препарат XL-S MEDICAL. Основу препарата составляет запатентованный комплекс волокон растительного происхождения (Litramine) IQP G-002AS, полученный из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*) и стандартизованный в отношении липофильной активности. В состав препарата также входят витамины А, Е, D. К достоинствам XL-S MEDICAL можно отнести то, что препарат не содержит искусственных красителей, ароматизаторов, солей и консервантов, а также

ингредиентов животного происхождения.

Литрамин связывает 27% поступающего с пищей жира и образует объемный волоконно-жировой комплекс, который заполняет пространство в желудке, усиливая чувство насыщения и снижая аппетит. Волокна XL-S MEDICAL улучшают перистальтику кишечника, что способствует пищеварению. Волоконно-жировой комплекс не всасывается в тонкой кишке и естественным образом выводится из организма.

В доклинических исследованиях и исследованиях у человека было показано, что комплекс из натуральных волокон литрамин понижает всасывание жира пищи посредством связывания жиров в желудочно-кишечном тракте.

Эффективность и безопасность литрамина IQP G-002AS изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании. Его целью была проверка гипотезы, согласно которой данный препарат способствует более выраженному уменьшению массы тела по сравнению с плацебо при избыточной массе тела и умеренном ожирении у человека.

Критериями отбора для участия в исследовании были возраст от 18 до 60 лет и ожирение или избыточная масса тела ($25 < \text{ИМТ} < 35$). Вводная фаза исследования (2 недели) предусматривала прием плацебо, фаза лечения (12 недель) – прием литрамина IQP G-002AS. Предполагалось, что вводная фаза поможет оценить соблюдение инструкций по приему исследуемого препарата (на основании совокупного приема таблеток плацебо) и режима питания. По завершении двухнедельной вводной фазы участники, соблюдавшие инструкции по меньшей мере на 80%, масса тела которых уменьшилась, и участники, чей суточный прием калорий отклонялся менее чем на 20% от предписанного, были случайным образом распределены на группы лечения литрамином IQP G-002AS или плацебо, при этом соблюдалось соотношение 1:1 (табл. 2).

NB

Препарат XL-S MEDICAL – комплекс волокон литрамин IQP G-002AS

- ✓ XL-S MEDICAL рекомендуется принимать по 2 таблетки 3 раза в день вместе с приемом пищи, запивая большим количеством воды (0,5–1 стакан). При пропуске приема пищи следует принять 2 таблетки XL-S MEDICAL, запив их водой.
- ✓ Минимальный курс приема XL-S MEDICAL составляет 1 месяц, при необходимости курс можно повторить.
- ✓ Для удержания массы тела принимают по 2 таблетки XL-S MEDICAL вместе с калорийной (жирной) пищей, запивая водой (0,5–1 стакан).
- ✓ Очень редко ($\leq 0,01\%$ случаев) при приеме препарата отмечаются легкое вздутие живота и незначительные желудочно-кишечные расстройства (запоры). При возникновении этих явлений прием XL-S MEDICAL следует прекратить.
- ✓ Препарат рекомендован лицам старше 18 лет, подходит для применения в домашних условиях. При необходимости следует проконсультироваться со специалистом.
- ✓ XL-S MEDICAL нельзя употреблять при ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$. Противопоказаниями к приему препарата являются индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью.

ЭТО ПРОРЫВ!

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ
И УДЕРЖАНИЮ ВЕСА



НОВИНКА

XL•S MEDICAL

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ И УДЕРЖАНИЯ ВЕСА

• ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ЛИШНИЙ ВЕС

XL•S Medical в 3 раза повышает эффективность
Вашей диеты** благодаря запатентованной формуле
Litramine с уникальным тройным действием:

- 1 Блокирует усвоение жира
- 2 Снижает чувство голода
- 3 Улучшает пищеварение

• УДЕРЖИВАЕТ ВЕС НА НУЖНОМ УРОВНЕ

После достижения желаемого уровня массы тела
Вы можете продолжать принимать XL•S Medical
во время каждого приема пищи. Средство
предотвращает возвращение лишнего веса и помогает
удерживать его на комфортном для Вас уровне.

- Научно доказанная эффективность
- На основе натурального растительного экстракта

* Исследования уровня продаж на рынке средств для снижения
веса за 2010, 2011, 2012 гг. по данным исследовательской
фирмы IQV

** Исследования влияния препарата на снижение веса
1,28 килограмма, 12 недель (Франция)

биологически активная добавка
ССТР №17796/11/0004/00000000/11/01/0000/0017



www.xl-s.ru

РЕКЛАМА

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



Таблица 2. Характеристика групп исследования

Показатель	Группа лечения литрамином IQP G-002AS	Группа плацебо
Количество мужчин, абс. (%)	16 (25,8)	14 (23)
Количество женщин, абс. (%)	46 (74,2)	47 (77)
Возраст, годы*	46,0 ± 11,1	44,8 ± 11,6
Масса тела, кг*	86,6 ± 12,0	83,3 ± 11,2
Рост, см*	170,2 ± 7,8	168,1 ± 8,1
ИМТ, кг/м ² *	29,8 ± 2,9	29,4 ± 2,6

* Все данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение. Значимые различия для всех переменных между группами отсутствуют.

На протяжении 12 недель участники исследования (n = 123) принимали 2 таблетки литрамина IQP G-002AS по 500 мг или 2 таблетки плацебо 3 раза в день (во время завтрака, обеда и ужина). Таблетка плацебо, внешне идентичная таблетке литрамина IQP G-002AS, вместо активных ингредиентов содержала 500 мг микрокристаллической целлюлозы. Всех участников просили соблюдать сбалансированную и гипокалорийную диету, разработанную в Институте сердца (Германия), на протяжении 2-недельной вводной фазы и 12-недельной фазы лечения. Обязательные рекомендации по диетотерапии предполагали, что 30% калорий должны поступать с жирами, 55% калорий – с углеводами и 15% – с белками. Количество калорий рассчитывалось для каждого участника на ос-

новании возраста, пола, массы тела и интенсивности физической нагрузки и было на 500 ккал ниже суточной потребности. Кроме того, всем участникам исследования рекомендовали постепенно повышать физическую нагрузку (30 минут умеренной физической нагрузки, такой как ходьба или езда на велосипеде). План диеты раздали всем участникам перед началом исследования, каждые 4 недели в течение 12 недель лечения участники получали дальнейшие инструкции. Перед началом исследования, через 4 и 8 недель участники получали дневники, которые заполняли и сдавали исследователям во время каждого визита (за исключением исходного), данные дневников оценивались. За 2 недели вводной фазы участники в среднем потеряли 1,6% от исходной массы тела.

К концу исследования (на 12-й неделе) снижение массы тела в группе лечения литрамином IQP G-002AS было значимо выше по сравнению с группой плацебо (4,5%, или 3,8 кг, и 1,8%, или 1,4 кг, соответственно; разница составила 2,4 кг (p < 0,001)). Значимое различие в изменении массы тела в группах лечения и плацебо наблюдалось уже на 4-й неделе (p < 0,001).

По меньшей мере 3% от исходной массы тела потеряли 75,8% пациентов в группе лечения литрамином IQP G-002AS и лишь 27,9% пациентов в группе плацебо. Указанное различие между двумя группами было статистически значимым (p < 0,001). Кроме того, статистически значимо различались доли пациентов, чья масса тела снизилась по меньшей мере на 5%: 35,4% в группе лечения, 16,4% в группе плацебо (p = 0,027). Проведенный в соответствии с протоколом анализ показал, что среднее снижение массы тела составило 3,9 ± 1,8 кг в группе лечения литрамином IQP G-002AS и 1,4 ± 2,6 кг в группе плацебо. Данное различие между группами исследования (2,5 кг) было статистически не значимым (p < 0,001) [33]. Таким образом, в нашем арсенале появилось эффективное и безопасное средство для снижения массы тела – литрамин IQP G-002AS (XL-S MEDICAL). ☼

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М.: МИА, 2004.
2. BMI classification // http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
3. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of the U.S. adults // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 15. P. 1097–1105.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002.
5. Bernardis L.L., Bellinger L. The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism // Neurosci. Biobehav. Rev. 1993. Vol. 17. № 2. P. 141–193.
6. Bergendahl M., Wiemann J.N., Clifton D.K. et al. Short-term starvation decreases POMC mRNA, but does not alter GnRH mRNA in the brain of adult male rats // Neuroendocrinology. 1992. Vol. 56. № 6. P. 913–920.
7. Kalra S.P., Dube M.G., Pu S.Y. et al. Interaction appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight // Endocr. Rev. 1999. Vol. 20. № 1. P. 68–100.
8. Burton-Freeman B., Davis P.A., Schneeman B.O. Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women // Am. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 76. № 3. P. 659–667.
9. Zakrzewska K.E., Sainsbury A., Cusin I. et al. Selective dependence of intracerebroventricular neuropeptide Y-elicited effects on central glucocorticoids // Endocrinology. 1999. Vol. 140. № 7. P. 3183–7318.
10. Ravussin E., Lillioja A., Anderson T.E. et al. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber // J. Clin. Invest. 1986. Vol. 78. № 6. P. 1568–1578.



11. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // *Nature*. 1998. Vol. 392. № 6674. P. 398–401.
12. Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K. et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial // *JAMA*. 1999. Vol. 282. № 16. P. 1568–1575.
13. Fernandes-Real J.M., Broch M., Vendrell J. et al. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 3. P. 1334–1339.
14. Ofei F., Hurel S., Newkirk J. et al. Effects of an engineered human anti-TNF antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. № 7. P. 881–885.
15. Dandona P., Weinstock R., Thusu S. et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss // *J. Clin. Endocrine. Metab.* 1998. Vol. 83. № 8. P. 2907–2910.
16. Hahn T.M., Breininger J.F., Baskin D.G., Schwartz M.W. Coexpression of AgRP and NPY in fasting activated hypothalamic neurons // *Nature Neurosci.* 1998. Vol. 1. P. 271–272.
17. Kristensen P., Judge M.E., Thim L. et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin // *Nature*. 1998. Vol. 393. № 6680. P. 72–76.
18. Ravussin E., Pratley R.E., Maffei M. et al. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians // *Nat. Med.* 1997. Vol. 3. № 2. P. 238–240.
19. Huszar D., Lunc C.A., Fairchild-Huntress V. et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice // *Cell*. 1997. Vol. 88. P. 131–141.
20. Rossi M., Kim M.S., Morgan D.G. et al. A c-terminal fragment of agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo // *Endocrinology*. 1998. Vol. 139. № 10. P. 4428–4431.
21. Qu D., Ludvig D.S., Gammeltoft S. et al. A role melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior // *Nature*. 1996. Vol. 380. № 6571. P. 243–247.
22. Bienengraeber M., Echtay K.S., Klingenberg M. H-transport by uncoupling protein (UCP-1) is dependent on a histidine pair, absent in UCP-2 and UCP-3 // *Biochemistry*. 1998. Vol. 37. № 1. P. 3–8.
23. Liu X., Perusse F., Bukowiecki L.J. Mechanisms of the anti-diabetic effects of the beta 3-adrenergic agonist CL-316 243 in obese Zucker-ZDF rats // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. P. 1212–1219.
24. Camargo C.A., Weiss S.T., Zhang S. et al. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adults-onset asthma in women // *Arch. Inter. Med.* 1999. Vol. 159. P. 2513–2514.
25. Carroll R.R. Obesity as a risk factor for certain types of cancer // *Lipids*. 1998. Vol. 33. P. 1055–1059.
26. Rexrode K.M., Hennekens C.H., Willett W.C. et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women // *JAMA*. 1997. Vol. 277. P. 1539–1543.
27. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 667–685.
28. Pontirolo A.E., Manzoni M.F., Malighetti M.E., Lanzi R. Restoration of growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in elderly and obese subjects by acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 83. P. 3998–4003.
29. Cicuttini F.M., Baker J.R., Spector T.D. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women // *J. Rheumatology*. 1998. Vol. 23. P. 1221–1224.
30. Collazo-Clavell M.L. Safe and effective management of the obese patient // *Mayo Clin. Proc.* 1999. Vol. 74. № 12. P. 1255–1259.
31. Johansson K., Neovius K., DeSantis S.M. et al. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: meta-analyses // *Obes. Rev.* 2009. Vol. 10. № 5. P. 564–575.
32. US Food and Drug Administration. Safety orlistat (marketed as Alli and Xenical): early communication about an ongoing safety review. 2009:180057
33. Bachmann C. Ein Fasernkomplex zur Gewichts-reduktion und kontrolle // *Ars Medici thema Phytotherapie*. 2010. № 4/5. P. 25–27.

Obesity: new treatment options

S.V. Podachina, A.M. Mkrtumyan

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov', Endocrinology and Diabetology Department

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

Prevalence of obesity is increasing all over the world. Obesity is strongly associated with increased risk of cardiovascular, oncologic, joint diseases and diabetes mellitus. The article presents current classification criteria of adult overweight and obesity; pathogenesis of obesity is discussed in details. Clinical studies of natural fiber complex litramine IQP G-002AS (XL-S MEDICAL) have demonstrated its efficacy and safety for weight reduction in obese and overweight patients.

Key words: overweight, obesity, body mass index, Litramine

Эндокринология

XII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11–13 декабря 2013 года

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, 2 корпус

Основные научные направления Конгресса

1. Инфекции и болезни органов дыхания. Проблема кори в России и мире.
2. Инфекционные заболевания печени и желудочно-кишечного тракта.
3. Клинические маски паразитарных заболеваний.
4. Оппортунистические инфекции: особенности диагностики и фармакотерапия
5. TORCH-инфекции.
6. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика.
7. Пневмококковая инфекция и вакцинальные программы.
8. Ротавирусные гастроэнтериты. Первые шаги на пути массовой вакцинопрофилактики.
9. Лечебное питание детей с кишечными инфекциями. Пробиотики.
10. Герпесвирусная инфекция: от теории к практике.
11. Природно-очаговые инфекции у детей.
12. РС-инфекция: профилактика и лечение.
13. Часто болеющие дети. Специфическая и неспецифическая профилактика.

Регистрационный взнос в размере 900,00 (девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов: Московский банк Сбербанка России ОАО, г. Москва, ИНН 7715357788, КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225.

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса должна быть выслана в адрес кафедры детских инфекций РНИМУ по *e-mail*. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника Конгресса, размещение тезисов в сборнике Конгресса.

Тезисы принимаются до 20 октября 2013 года. Тезисы должны быть высланы в адрес кафедры детских инфекций РНИМУ по *e-mail* (факт отправки подтвердить по почте. Работы, присланные по факсу, приниматься не будут).

Правила оформления тезисов: редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений прописными буквами, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов: для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов (30 долларов США). Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес кафедры детских инфекций РГМУ (по *e-mail*) с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых: В рамках Конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Выставка: параллельно с заседанием Конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представляют современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Ким Нелли Юрьевне — chinf-tezis@mail.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов

Контактные данные Организационного комитета chinf-tezis@mail.ru

www.detinf.ru

ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

24-26 февраля 2014

г. Москва

Всероссийская научно-практическая конференция
«Общество, государство и медицина для пожилых» и
Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



24-25 марта 2014

г. Москва

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



7-8 апреля 2014

г. Москва

Всероссийская конференция с международным участием
«Медицина для спорта – 2014»



9 апреля 2014

г. Москва

IV научно-практическая конференция «Реабилитация
при патологии опорно-двигательного аппарата»

22 мая 2014

г. Бонн, Германия

Третий Российско-Германский медицинский форум



25-26 сентября 2014

г. Москва

XII Международный конгресс
«Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»

24-25 ноября 2014

г. Москва

II Международный конгресс
«Профилактика и лечение метаболических нарушений и
сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»



Ноябрь 2014

г. Москва

Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»

Декабрь 2014

г. Москва

Международный медико-технический форум
«Медицинские изделия – 2014»



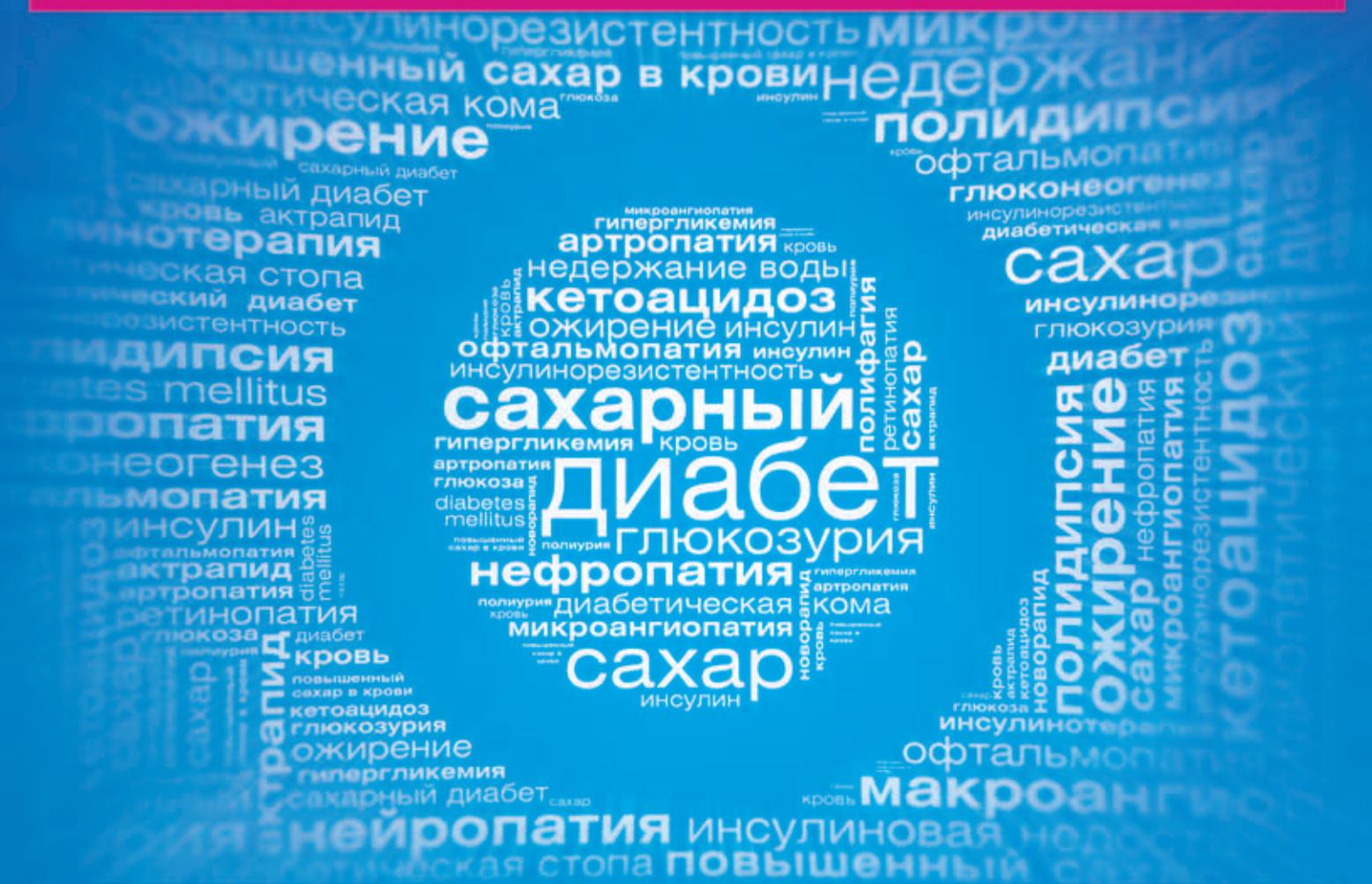
Декабрь 2014

г. Москва

Третий Российский медицинский инвестиционный форум



14 февраля 2014



Диабет 2014: проблемы и решения.

Председатель конференции:

Ашот Мусаелович Мкртумян, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

В программе:

Доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАМН, РАН, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы.

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Регистрация и более подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Начало конференции в 9.00.

Участие бесплатное.