

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

46
2014

эндокринология № 5

Актуальное интервью

Д.Д. ДУНАЕВА о перспективах развития
эндокринологической службы Крыма

Клиническая эффективность

Оптимальная стратегия сахароснижающей
терапии и предотвращения развития
осложнений

Обзор

Плейотропные эффекты метформина

Лекции для врачей

Диабетическая ретинопатия:
можно ли предотвратить слепоту?

В Республике Крым состоялся «Актуальные вопросы»

Интеграция в состав Российской Федерации повлекла за собой глобальные перемены в системе здравоохранения Республики Крым. Первоочередной задачей данного процесса стало реформирование системы здравоохранения в регионе. На федеральном уровне внедряются программа модернизации лечебных учреждений на 2014–2015 гг. и федеральная целевая программа, рассчитанная до 2020 г.

Впервые на территории Республики Крым в Ялте 2–5 сентября 2014 г. состоялся I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики», организованный Министерством здравоохранения Республики Крым, Управлением здравоохранения г. Севастополя, Министерством курортов и туризма Республики Крым, Ялтинским городским советом и издательским домом «Медфорум».

В конгрессе участвовали свыше 500 врачей разных специальностей: анестезиологи-реаниматологи, акушеры-гинекологи, дерматовенерологи, урологи, офтальмологи, оториноларингологи, терапевты, педиатры, кардиологи, неврологи, психиатры, гастроэнтерологи, эндокринологи, пульмонологи, ревматологи, врачи общей практики, а также руководители учреждений здравоохранения Крыма.

В ходе конгресса врачи из разных районов полуострова изучили новейшие международные и российские стандарты лечения больных, обсудили современные методы профилактики, диагностики и лечения заболеваний. Программа конгресса включала симпозиумы, мастер-классы, круглые столы, проводимые специалистами России для повышения квалификации работников медицинской сферы.



«Актуальные вопросы медицинской практики»

Перед участниками конгресса выступали ведущие профессора медицинских вузов России – Ашот Мусаелович МКРТУМЯН (д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)), Наталья Михайловна НЕНАШЕВА (д.м.н., кафедра клинической аллергологии РМАПО (Москва)), Ольга Николаевна КРЮЧКОВА (д.м.н., кафедра терапии и семейной медицины Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (Симферополь)), Олег Витальевич КАЛЮЖИН (д.м.н., кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)), Игорь Владимирович МОЛЧАНОВ (д.м.н., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии РМАПО, главный анестезиолог-реаниматолог Минздрава России (Москва)) и многие другие.

Мероприятие такого высокого уровня впервые было организовано в Республике Крым, поэтому вызвало живой интерес не только практикующих врачей медицинских учреждений, но и специалистов научных центров, образовательных учреждений, научно-исследовательских институтов, российских и зарубежных фирм, представляющих медицинское оборудование и фармацевтические препараты. В рамках конгресса прошли выставки, посвященные новейшим медицинским приборам и инновационным технологиям.

Проведение медицинского конгресса «Актуальные вопросы медицинской практики» в Республике Крым открывает новые перспективы развития медицинской службы в регионе и способствует успешному вхождению крымского здравоохранения в единую систему здравоохранения Российской Федерации.



Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

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

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

Регистрационный номер: П N015530/01-070410. Торговое название препарата: Амарил[®]. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). Способ применения и дозы: таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – (8 мг) с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. Противопоказания: сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидов; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, датский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Побочное действие: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или 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: A10BB12. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

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

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

SANOFI DIABETES 

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

 ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертензия)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Срок
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	до 26.12.2014
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15.12.2014
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19.01.2015
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25.03.2015
Заявки на участие в выставке (приложение 6)	до 07.03.2015

КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: publish@medlife.ru (тезисы); reg@medlife.ru (конкурсные работы); kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты); trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе); stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке); secretariat@medlife.ru (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52, секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

XIII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11–13 декабря 2014 года

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, пр-т Вернадского, д. 84, корп. 2

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ

Ассоциация педиатров-инфекционистов

Департамент здравоохранения г. Москвы

НП «Национальная Медицинская Палата»

Российская Академия Медицинских Наук

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Союз педиатров России

Основные научные направления конгресса:

1. Инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
2. Острые кишечные инфекции рота- и норовирусной этиологии
3. ВИЧ-инфекция у детей: эпидемиология, диагностика, лечение
4. Природно-очаговые инфекции
5. Лихорадка Западного Нила, новая среда обитания
6. Инфекционные заболевания центральной нервной системы
7. Инфекции семейства Herpesviridae
8. Стандарты оказания неотложной помощи детям с инфекционными заболеваниями
9. Инновационные методы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней
10. Иммунореабилитация детей с инфекционными заболеваниями
11. Подготовка и повышение квалификации педиатров-инфекционистов
12. Иммунопрофилактика инфекционных болезней

В рамках конгресса пройдет школа клинического иммунолога

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 инфекционных болезней у детей РНИМУ по e-mail. В регистрационный взнос входит: оплата присутствия на всех заседаниях, оплата бейджа и портфеля участника конгресса, размещения тезисов в сборнике конгресса.

Тезисы принимаются до 30 октября 2014 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail: chinf-tezis@mail.ru. 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 жирным шрифтом без сокращений строчными 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. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должны быть высланы на chinf-tezis@mail.ru 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. Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов (8(499)236-25-51, 8(916)516-22-57 Шамшева Ольга Васильевна, ch-infection@mail.ru).

Гостиница. По вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне (8(965)289-12-27, chinf-tezis@mail.ru). Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Контактные данные организационного комитета:
chinf-tezis@mail.ru
www.detinf.ru

Эффективная
фармакотерапия. 46/2014.
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. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления

«Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА,

Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

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

Д.Д. ДУНАЕВА: «Перспективы развития эндокринологической службы Крыма
связаны с внедрением российских медико-экономических стандартов оказания
стационарной и амбулаторной помощи» 6

Актуальные вопросы эндокринологии 8

I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

Комплексный подход к лечению осложнений сахарного диабета 10

Клиническая эффективность

Е.В. БИРЮКОВА

Сахарный диабет 2 типа: от сахароснижающей терапии к предотвращению
развития осложнений 16

Обзор

Л.Ю. МОРГУНОВ

Сиофор: плейотропные эффекты в реальной клинической практике 22

Лекции для врачей

А.М. МКРТУМЯН, Ф.Е. ШАДРИЧЕВ

Диабетическая ретинопатия: можно ли предотвратить слепоту? 32

Ж.Е. БЕЛАЯ

Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению 42

В.И. НОВИКОВ, К.Ю. НОВИКОВ

Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение 50

О.Ю. ЛАТЫШЕВ, Л.Н. САМСОНОВА

Инсулиноterapia: старые и новые проблемы 56

А.Ю. МАЙОРОВ, О.Г. МЕЛЬНИКОВА, Ю.И. ФИЛИППОВ

Самоконтроль гликемии – основа эффективного лечения сахарного диабета 62

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Contents

People. Events. Dates

D.D. DUNAYEVA: 'The Prospects of the Development of Endocrinology Service in the Crimea are Related to the Implementation of the Russian Medical and Economic Standards for Hospital and Ambulatory Care' 6

Burning Issues of Endocrinology 8

Congress 'Important Issues of Medical Practice'
The Takeda Company Satellite Symposium
Comprehensive Treatment of Complications of Diabetes Mellitus 10

Clinical Efficacy

Ye.V. BIRYUKOVA
Type 2 Diabetes Mellitus:
from Hypoglycemic Therapy – to the Prevention of Complications 16

Review

L.Yu. MORGUNOV
Siofor: Pleiotropic Effects in the Real-Life Clinical Setting 22

Clinical Lectures

A.M. MKRTUMYAN, F.Ye. SHADRICHEV
Diabetic Retinopathy: Is Prevention of Blindness Possible? 32

Zh.Ye. BELAYA
Sarcopenia: Current Methods of Diagnosis and Treatment 42

V.I. NOVIKOV, K.Yu. NOVIKOV
Interdisciplinary Aspects of Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment 50

O.Yu. LATYSHEV, L.N. SAMSONOVA
Insulin Therapy: Old and New Problems 56

A.Yu. MAYOROV, O.G. MELNIKOVA, Yu.I. FILIPPOV
Self-Monitoring of Blood Glucose: a Mainstay of Effective Diabetes Treatment 62

Слово научного редактора

Уважаемые читатели!

Первые дни осени совпали с первым медицинским форумом в Крыму, который, по словам В.В. Путина, вернулся в родную гавань. В Ялте при поддержке Министерства здравоохранения Республики Крым, Управления здравоохранения г. Севастополя и издательского дома «Медфорум» прошел I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики». И туда, в воспетый поэтами и музыкантами край, приехали ведущие пульмонологи, педиатры, неврологи, акушеры и гинекологи, урологи, врачи интенсивной терапии, ревматологи, офтальмологи, гастроэнтерологи, инфектологи, кардиологи, психиатры и эндокринологи. И у гостей, и у крымчан улавливалось легкое волнение. Встреча... Этой встречи ждали долго. Интерес к мероприятию был чрезвычайно высок, о чем свидетельствовало количество участников, прибывших из разных уголков полуострова, – более 500. Торжественное открытие конгресса, выступление министра здравоохранения республики, теплые рукопожатия и объятия – это ли не свидетельство столь долгожданного воссоединения?! И надеюсь, начало без конца. Наши встречи станут традицией. Верю, что в календаре российских мероприятий крымский конгресс займет особое место, ибо Крым является особым краем, с которым связаны славные события нелегкой нашей истории. Сегодня многое изменилось в Крыму, но скажу словами А.С. Пушкина:

*Все живо там, все там – очей отрада:
В тени олив уснувшие стада,
Вокруг домов решетки винограда,
Монастыри, селенья, города,
И моря шум, и говор водопада,
И средь валов бегущие суда,
И яркие лучи златого Феба,
И синий свод полуденного неба.*

Знаю, что делегаты крымского конгресса навсегда запомнят особую теплоту первой, но не последней встречи в Ялте. Доброго пути новому российскому форуму врачей!



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



Д.Д. ДУНАЕВА: «Перспективы развития эндокринологической службы Крыма связаны с внедрением российских медико-экономических стандартов оказания стационарной и амбулаторной помощи»



Важные преобразования, происходящие в Республике Крым, способствовали началу реализации программы реформирования здравоохранения Крыма. О перспективных направлениях развития специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями и первоочередных задачах, стоящих перед эндокринологической службой республики, беседуем с главным внештатным специалистом по эндокринологии Министерства здравоохранения Республики Крым Дианой Дмитриевной ДУНАЕВОЙ.

– Диана Дмитриевна, какие изменения произошли в работе эндокринологической службы Республики Крым в связи с интеграцией крымского здравоохранения в российское? С какими трудностями пришлось столкнуться?

– Прежде всего следует отметить, что эндокринологическая служба Республики Крым переходит на новые российские стандарты в медицине, поэтому трудности в первую очередь обусловлены необходимостью подробного изучения всех документов, регламентирующих деятельность службы, и следования им. Это большая и важная работа, поскольку со следующего года все бюджетные лечебные учреждения полуострова перейдут на систему финансирования в рамках обязательного медицинского страхования.

Чтобы наше здравоохранение могло успешно интегрироваться в здравоохранение Российской Федерации, в настоящее время все

главные специалисты Министерства здравоохранения Республики Крым работают в этом направлении.

– Отразится ли переход на новые медицинские стандарты на укомплектованности кадрами эндокринологической службы?

– В настоящее время медицинские учреждения Крыма практически не испытывают дефицита эндокринологов. Укомплектованность кадрами как в амбулаторной, так и в стационарной сети достаточно высокая. Однако рекомендательный приказ по организации эндокринологической службы Российской Федерации в отличие от аналогичного приказа Украины предусматривает почти в три раза больше должностей эндокринологов во всех лечебных учреждениях, что делает для нас актуальным кадровый вопрос. Надеюсь, что сотрудничество с российскими специалистами в плане обмена опытом и достаточное финанси-

рование отрасли помогут решить проблему кадрового обеспечения.

– Какова распространенность болезней эндокринной системы в регионе?

– По итогам 2013 г. в Республике Крым свыше 120 тыс. взрослых пациентов имеют ту или иную эндокринную патологию. В структуре эндокринной заболеваемости первое место (50%) занимают болезни щитовидной железы. Как правило, это пациенты с диффузным зобом 1-й или 2-й степени. Их состояние не требует специализированного лечения, только динамического наблюдения и исполнения некоторых рекомендаций. На втором месте – сахарный диабет, им страдают порядка 50 тыс. человек. Однако, как показывает опыт российских и европейских эпидемиологических исследований, истинные показатели заболеваемости сахарным диабетом, особенно 2 типа, в три-четыре раза выше официальных. Исходя из этого



Актуальное интервью

можно предположить, что реальная заболеваемость сахарным диабетом, особенно 2 типа, на полуострове значительно выше. В целом показатели растут, в том числе благодаря большой работе по ранней диагностике патологии.

– Насколько благополучно в республике складывается ситуация с лекарственным обеспечением пациентов с сахарным диабетом?

– Из 50 тыс. больных сахарным диабетом 1 и 2 типа примерно 8 тыс. находятся на инсулинотерапии, остальные принимают пероральные сахароснижающие препараты. В настоящее время сохраняется ситуация по льготному обеспечению больных препаратами инсулина, однако это не распространяется на сахароснижающие средства. Надеюсь, что система лекарственной терапии больных эндокринными патологиями будет совершенствоваться и расходы на препараты в рамках

льготного лекарственного обеспечения вырастут.

– Сегодня в России представители фармацевтического рынка все больше говорят о замене оригинальных импортных препаратов отечественными дженериками. Как Вы относитесь к подобной замене?

– На мой взгляд, в отношении лекарственных средств важны только два фактора: безопасность и эффективность. Если отечественный дженерик эффективен и безопасен, то почему бы нет? А если он помимо эффективности и безопасности выигрывает и в ценовой политике, такой препарат будет приоритетным.

– Каковы перспективы развития эндокринологической службы в Республике Крым?

– Перспективы развития эндокринологической службы, безусловно, связаны с реализацией

программы реформирования здравоохранения Крыма. Основные ее направления прежде всего предусматривают внедрение российских медико-экономических стандартов оказания стационарной и амбулаторной помощи больным эндокринными заболеваниями. Необходимо наладить четкую работу всей системы первичной специализированной помощи, главными задачами которой являются профилактика и лечение эндокринных патологий, расширить сеть школ диабета, кабинетов диабетической стопы, кабинетов диабетической ретинопатии и т.д. Уверена, что выявление заболеваний на ранних стадиях и применение новых стандартов оказания квалифицированной помощи эндокринологическим больным позволят снизить уровень заболеваемости, повысить качество жизни, снизить инвалидизацию и увеличить продолжительность жизни пациентов. 🌐

2014

- 2-3 октября, Екатеринбург II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- 12-14 ноября, Москва IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2015

- 27-28 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 13-14 марта, Пятигорск XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 2-3 апреля, Пермь XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
- 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов
- 14-16 октября, Москва 14th European Congress of Internal Medicine
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа

165
лет

со дня рождения
В.П. Образцова

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

Подробности на сайте www.rnmot.ru

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

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





Актуальные вопросы эндокринологии

С 2 по 5 сентября 2014 г. Ялта принимала участников медицинского конгресса «Актуальные вопросы врачебной практики», организованного при поддержке Министерства здравоохранения Республики Крым, Управления здравоохранения г. Севастополя и издательского дома «Медфорум». В рамках конгресса были представлены последние достижения и приоритетные направления в области эндокринологии, пульмонологии, педиатрии, неврологии, акушерства и гинекологии, урологии, интенсивной терапии, ревматологии, офтальмологии, гастроэнтерологии, инфектологии, кардиологии, психиатрии, клинической лабораторной диагностики. В общей сложности к работе было привлечено 500 специалистов разных областей медицины. Эндокринологическое направление представляли ведущие российские эксперты Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, Елена Валерьевна БИРЮКОВА, Лариса Константиновна ДЗЕРАНОВА, Николай Александрович ДЕМИДОВ, Галина Николаевна ВАРВАРИНА и др.

Работу конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» открыла главный внештатный специалист по эндокринологии Минздрава Республики Крым Диана Дмитриевна ДУНАЕВА. Она подчеркнула высокий профессиональный уровень проводимого мероприятия. Д.Д. Дунаева выразила надежду, что конференция станет знаковым событием не только для эндокринологической службы Республики Крым, но и для практического здравоохранения в целом.

Профилактика и терапия сахарного диабета (СД) и его осложнений с акцентом на междисциплинарном аспекте стала самой освещаемой темой. И это не случайно: данное заболевание остается одним из наиболее распространенных в мире. С этой темы и начал выступление заслуженный врач России, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического уни-

верситета им. А.И. Евдокимова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН. Его доклад назывался «Безопасное и эффективное снижение веса – залог успешной профилактики сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний».

Согласно статистике, избыточную массу тела имеют примерно 30–50% жителей планеты, а ожирением страдают около 20–25%. Ожирение, будучи хроническим заболеванием, представляет серьезную угрозу жизни, поскольку сопровождается развитием тяжелых заболеваний, таких как СД 2 типа, метаболический синдром, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, артрит, остеоартроз, желчнокаменная болезнь, синдром поликистозных яичников, колоректальный рак, рак молочной железы и других органов.

Сегодня для снижения избыточной массы тела и лечения ожирения используют разные подходы: низкокалорийную диету, физи-

ческие нагрузки, фармакотерапию и хирургическое лечение. По словам профессора А.М. Мкртумяна, фармакотерапия позволяет повысить приверженность пациентов немедикаментозному лечению, достичь более эффективного снижения массы тела и поддерживать полученный результат в течение длительного времени.

Для лечения ожирения в России доступны препараты центрального и периферического действия. Препараты с центральным механизмом действия (аноректики) блокируют обратный захват серотонина и норадреналина из межнейрональной щели, в связи с чем наступает подавление аппетита и повышение теплоотдачи. Препараты периферического действия (ингибиторы желудочно-кишечных липаз) препятствуют расщеплению принятого с пищей жира и тем самым ограничивают его всасывание на 30%. Безусловно, лекарственные средства, используемые в терапии ожирения, должны не только снижать массу



I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

тела, но и препятствовать развитию заболеваний, ассоциированных с ожирением. В связи с этим, по мнению докладчика, наибольший интерес представляют ингибиторы желудочно-кишечных липаз, учитывая их высокую эффективность и доказанную безопасность. Их действие направлено не только на снижение массы тела, но и на коррекцию гормонально-метаболических нарушений и патологических состояний, сопутствующих ожирению.

У больных ожирением и пациентов с избыточной массой тела нередко развивается остеопороз. По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз как медицинская проблема занимает четвертое место среди инфекционных болезней и считается заболеванием, терапия которого требует междисциплинарного подхода. Анализ эффективности препаратов для лечения остеопороза, в частности бисфосфонатов, был посвящен второй доклад профессора А.М. Мкртумяна «Остеопороз – глобальная проблема, недооцененная болезнь при сахарном диабете с тяжелыми последствиями».

В мире ежегодно регистрируется 7 млн новых случаев СД (из них 85–90% – диабет 2 типа). Именно поэтому вопрос управления СД – поддержание уровня гликемии, близкого к норме, – в настоящее время особенно актуален. Полагаться на субъективные ощущения пациента при попытках достичь нормогликемии нельзя. Необходимо объективная информация. И сегодня благодаря средствам самоконтроля она имеется у больных. С помощью глюкометров пациенты могут определять уровень глюкозы в крови в любое время суток, что в свою очередь позволяет своевременно корректировать сахароснижающую терапию. Этот вопрос профессор А.М. Мкртумян затронул в докладе «Регулярный самоконтроль гликемии является залогом успешного управления сахарным диабетом».

В продолжение темы д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней-ней Нижегородской государственной медицинской академии Галина Николаевна ВАРВАРИНА отметила доступность приборов самоконтроля и как результат их использования – повышение приверженности пациентов терапии.

Цель лечения СД 2 типа не только контроль уровня глюкозы в крови, но и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Выбор сахароснижающих препаратов, характеризующихся кардиологической безопасностью, стал темой очередного доклада профессора А.М. Мкртумяна «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые риски». В докладе прозвучали последние данные о сердечно-сосудистой безопасности различных классов антидиабетических препаратов. Наибольший интерес представляют сведения о сердечно-сосудистой безопасности метформина (Глюкофаж), который еще совсем недавно был противопоказан при сердечной и почечной недостаточности. В настоящее время на основании серьезных клинических исследований доказано, что Глюкофаж повышает кумулятивную выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью и может применяться у пациентов с почечной недостаточностью при скорости клубочковой фильтрации не ниже 45 мл/мин.

Лечение и контроль СД – это комплекс мер, направленных на поддержание всех систем организма пациента, в том числе выделительной.

В докладе «Роль почек в транспорте глюкозы» профессор А.М. Мкртумян акцентировал внимание на механизме реабсорбции глюкозы, состояниях, обусловленных нарушением транспорта глюкозы.

Каков вклад почек в гомеостаз глюкозы? Это глюконеогенез, утилизация глюкозы как

источника энергии, фильтрация и реабсорбция глюкозы. В сутки почки фильтруют и реабсорбируют 180 г глюкозы путем активного транспорта (в организме человека натрий-глюкозные транспортеры (SGLTs) представлены достаточно широко). При достижении определенного уровня глюкозы в плазме крови (10,0–11,0 ммоль/л) развивается глюкозурия. Мутация натрий-калиевого транспортера SGLT2, например, способна привести к развитию семейной почечной глюкозурии. На ее фоне из организма в сутки выводится 134 г глюкозы без клинически значимых последствий для почек. Докладчик отметил, что хроническая глюкозурия без гипергликемии незначительно влияет на работу почек. При этом у пациентов с СД 2 типа реабсорбция глюкозы способствует поддержанию гипергликемии.

Одним из этапов лечения СД 2 типа является переход на препараты инсулина. Николай Александрович ДЕМИДОВ, к.м.н., главный эндокринолог Троицкого и Новомосковского административного округа Москвы, перечислил современные принципы инсулинотерапии при СД.

Тема «Инсулинотерапия СД 2 типа: возможность выбора и индивидуальный подход» была раскрыта д.м.н., профессором кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Еленой Валерьевной БИРЮКОВОЙ. Актуальные вопросы диагностики и лечения несахарного диабета рассмотрела д.м.н., ведущий научный сотрудник Федерального эндокринологического центра Лариса Константиновна ДЗЕРАНОВА.

Значимость и разнообразие затронутых тем, мультидисциплинарный подход к их обсуждению вызвали большой интерес не только у эндокринологов, диабетологов, но и у врачей смежных специальностей, присутствовавших на мероприятии. ☀

Эндокринология



Комплексный подход к лечению осложнений сахарного диабета

В основе патогенеза осложнений сахарного диабета лежат два механизма – метаболический и сосудистый, которые обусловлены в первую очередь гипергликемией. Именно поэтому адекватный контроль гликемии является приоритетным для прогноза заболевания и предупреждения развития осложнений. Однако только этого мероприятия часто оказывается недостаточно. Обсуждению комплексного подхода к лечению осложнений сахарного диабета был посвящен симпозиум компании «Такеда», состоявшийся в рамках I Медицинского конгресса «Актуальные вопросы врачебной практики» (Ялта, 2 сентября 2014 г.). Особое внимание уделялось результатам экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих эффективность использования препарата Актовексин в терапии неврологических осложнений.



К.м.н.
И.А. Строчков

По словам к.м.н., доцента кафедры нервных болезней государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Игоря Алексеевича СТРОКОВА, среди поздних осложнений сахарного диабета (СД) наиболее часто наблюдается дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН).

Принято выделять следующие стадии ДПН:

- N0 – объективные признаки нейропатии отсутствуют;
- N1 (субклиническая) – нет вы-

Лечение центральных и периферических неврологических осложнений сахарного диабета

- раженной нейропатической симптоматики, однако нарушения со стороны нервной системы выявляются при обследовании;
- N2a (симптомная) – наличие типичных жалоб пациента или выраженного неврологического дефицита;
 - N2b – в патологический процесс вовлекаются двигательные волокна (пациент не может ходить на пятках);
 - N3 (инвалидизация) – поражение периферических нервов приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации больного¹.

Диагностика ДПН предполагает выявление типичной нейропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) и неврологического дефицита (нарушение чувствительности всех модальностей, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов в ногах). Нейропатические симптомы оцениваются по шкале TSS (Total Symptom Score – Общая оценка симптомов), неврологический дефицит – по шкале NIS-LL

(Neuropathy Impairment Score Lower Limb – Шкала нейропатических нарушений, нижние конечности).

Для подтверждения поражения соматических нервных волокон применяется электронейромиография, оценки порога возбудимости тонких волокон, проводящих болевую, температурную чувствительность, – количественное сенсорное тестирование, исследования variability сердечного ритма – мониторинг электрокардиографии. Методом ранней диагностики патологии периферических нервов у больных СД в настоящее время считается биопсия икроножного нерва.

Основные причины развития поздних осложнений СД – нарушение внутриклеточного метаболизма и окислительный стресс. Поражение эндоневральных сосудов является следствием метаболических нарушений, а в дальнейшем становится самостоятельным фактором развития патологии периферических нервов. По мнению докладчи-

¹ Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // Muscle Nerve. 1998. Vol. 11. № 1. P. 21–32.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ка, это еще раз подтверждает слова А.С. Ефимова: «Диабет начинается как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология».

Следовательно, адекватный контроль течения СД является приоритетным для профилактики и эффективности лечения ДПН.

Интенсивная терапия инсулином больных СД 1 типа может уменьшить риск развития сосудистых осложнений и ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики^{2,3}. Как показывают результаты проспективных исследований, интенсивная терапия СД 2 типа не способствует достоверному уменьшению риска развития ДПН. Это также подтверждают данные исследования ADVANCE, в ходе которого было отмечено отсутствие влияния интенсивной терапии диабета на возникновение и прогрессирование полинейропатии у пациентов с СД 2 типа⁴. Именно поэтому, подчеркнул И.А. Строков, наряду с нормализацией углеводного обмена необходима терапия ДПН.

Среди активно применяемых препаратов с мощным антиоксидантным и нейропротективным действием особого внимания заслуживает Актовегин. Препарат Актовегин – высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. В состав препарата входят органические низкомолекулярные соединения; технология получения Актовегина исключает наличие белковых компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Актовегин содержит более 200 активных компонентов: олигопептиды, аминокислоты, нуклеозиды, продукты углеводного и жирового

обмена (инозитолфосфат-олигосахариды), микроэлементы и электролиты (Na, K, P, Mg, Cu).

Интерес к применению Актовегина при ДПН обусловлен не только антиоксидантными свойствами препарата, но и способностью улучшать утилизацию кислорода и глюкозы в клетке, что крайне важно при СД, когда в тканях формируется энергетическая недостаточность (рисунок).

Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления, и, как следствие, улучшается кровоснабжение тканей. Поскольку Актовегин обладает сразу несколькими свойствами (нейрометаболическим, антигипоксическим и антиоксидантным), его прием позволяет уменьшить количество принимаемых пациентами препаратов.

Чтобы правильно оценить механизм действия любого вещества, необходимо изучить его возможности у здоровых добровольцев. Как правило, подобные исследования проводятся с участием 8–10 че-

ловек. В нашем случае, по словам докладчика, в исследовании приняли участие 28 мужчин в возрасте 19–26 лет⁵. Цель работы – оценить активацию сосудодвигательной и метаболической функции микрососудистого эндотелия на фоне приема Актовегина. Оценка микроциркуляторных процессов в коже проводилась с помощью компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. После определения параметров микроциркуляции участникам проводилась инфузия 250 мл 10%-ного раствора Актовегина в левую кубитальную вену. Через два часа после окончания инфузии микроциркуляцию исследовали повторно.

На основании полученных данных был сделан вывод: механизмы терапевтического эффекта Актовегина являются универсальными, что позволяет поставить его в один ряд с препаратами, применяемыми для коррекции дисфункции сосудистого эндотелия.

«Результаты исследований, проведенных нашей рабочей группой,

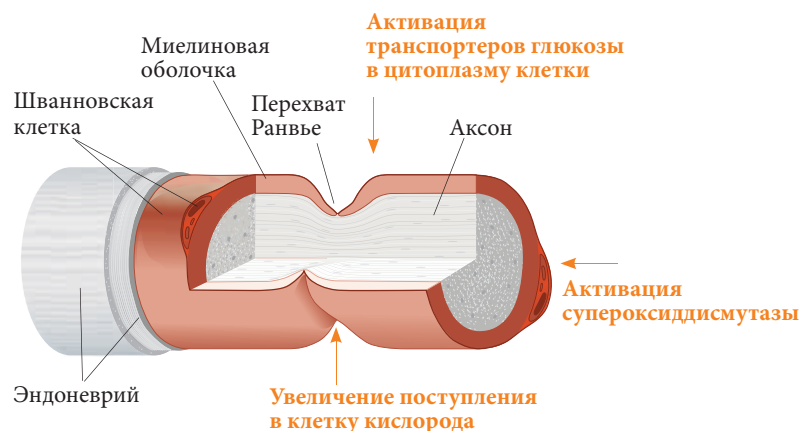


Рисунок. Механизм действия Актовегина

² The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.

³ The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.

⁴ The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2560–2572.

⁵ Федорович А.А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции // Лечащий врач. 2013. № 11.

эндокринология



I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

Таблица 1. Изменение ключевых показателей к концу исследования на фоне приема Актовегина и плацебо

Ключевые показатели	Группа Актовегина (n = 276)	Группа плацебо (n = 280)	Разница (95%-ный доверительный интервал)	p
Оценка симптомов*:	-5,5 ± 2,6	-4,7 ± 2,9	-0,86 (-1,22, -0,50)	< 0,0001
■ стреляющая боль	-1,2 ± 1,2	-1,0 ± 1,2	-0,20 (-0,32, -0,08)	0,0015
■ жгучая боль	-1,5 ± 1,1	-1,3 ± 1,2	-0,26 (-0,38, -0,14)	< 0,0001
■ парестезия	-1,3 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,21 (-0,33, -0,09)	0,0007
■ онемение	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,24 (-0,38, -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6 ± 4,5	-2,9 ± 4,7	-5% (-9%, -1%)	0,017
Сенсорная функция**	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	-0,38 (-0,64, -0,12)	0,0045
Психологический комфорт ***	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,1	1,53 (0,17, 2,88)	0,027

* Оценка по шкале TTS.

** Оценка по шкале NIS-LL.

*** Оценка по опроснику SF-36 (The Short Form-36).

показали, что назначение Актовегина больным СД 2 типа и ДПН приводит к достоверному уменьшению уровня малонового диальдегида как в сыворотке крови, так и в мембранах эритроцитов ($p < 0,01$), существенному улучшению у большинства обследованных характеристик капиллярного кровотока (капилляроскопия ногтевого ложа)», – отметил И.А. Строков. Таким образом, была продемонстрирована способность Актовегина уменьшать выраженность окислительного стресса, улучшать состояние системы микроциркуляции и, как следствие, снижать клинические проявления ДПН.

Эффективность и безопасность Актовегина у больных СД 2 типа и диабетической полинейропатией доказана в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования в параллельных группах, которое было проведено в 2008 г. на базе 26 клинических центров⁶. Терапию Актовегином получал 281 пациент (20 внутривенных инфузий 250 мл 20%-ного раствора с последующим приемом драже в дозе 600 мг/сут в течение 140 дней), плацебо – 286 больных (схема приема та же). На фоне терапии Актовегином

у больных наблюдалось достоверное улучшение всех ключевых показателей состояния (табл. 1).

Так, в конце исследования в группе Актовегина достоверно уменьшились выраженность симптомов ДПН ($p < 0,0001$) по сравнению с группой плацебо, порог вибрационной чувствительности по сравнению с исходным значением ($p = 0,017$) и с группой плацебо (-3,6 против -2,9), выраженность сенсорной симптоматики ($p = 0,0045$). При этом Актовегин продемонстрировал профиль безопасности, сравнимый с профилем безопасности плацебо.

В течение всего исследования определялась глюкоза натощак и уровень гликированного гемоглобина. Полученные данные свидетельствуют, что эффективность лечения связана с действием препарата, а не с улучшением контроля СД.

У больных СД и ДПН часто наблюдается нарушение равновесия. Согласно данным разных авторов, пациенты с СД и полинейропатией в 15 раз больше получают повреждения при ходьбе, чем больные СД без ДПН, распространенность сенситивной атаксии у пациентов с диабетом и ДПН варьирует от 10 до 90%⁷. «Мы провели комплексное обследование 102 больных СД 1 и 2 типа.

Чтобы оценить, насколько они способны удерживать равновесие, была сделана компьютерная динамическая постурография», – пояснил И.А. Строков.

В зависимости от результатов пациенты были разделены на три группы: первая – без снижения вибрационной, тактильной и мышечно-суставной чувствительности, вторая – со снижением вибрационной и/или тактильной чувствительности, но без нарушения мышечно-суставной чувствительности, третья – со снижением всех трех видов чувствительности. Участники были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, степени компенсации СД. Однако пациенты третьей группы дольше страдали СД, нежели пациенты первой группы ($p < 0,01$), и именно у них чаще выявлялась инвалидность. На нарушение равновесия жаловались 63 (61,8%) больных, в основном из третьей группы.

Корреляционный анализ позволил предположить, что ДПН с поражением толстых нервных волокон является независимым фактором, приводящим к нарушению равновесия.

Отобранные для проведения реабилитационных мероприятий пациенты с нарушением равновесия

⁶ 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.

⁷ Федорова О.С., Строков И.А., Гурьева И.В. и др. Роль полинейропатии в нарушении равновесия при сахарном диабете // Неврологический журнал. 2013. № 1. С. 24–29.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

весия были разделены на две группы по 10 человек. Первая группа получала терапию Актовегином сначала в виде внутривенных инфузий в дозе 2,0 г/сут (14 процедур), затем перорально в дозе 1200 мг/сут (83 дня). Вторая группа не получала дополнительного лечения, проводилась только компенсация СД.

Динамика клинических и инструментальных показателей через три месяца свидетельствовала о статистически значимом снижении общего количества симптомов полинейропатии и числа жалоб на нарушение равновесия (до 40%) в группе Актовегина.

В последние годы все больше внимания уделяется диабетической эн-

цефалопатии (ДЭ). Диабетическая энцефалопатия – это доказуемые когнитивные нарушения у больных СД, развившиеся в результате метаболических нарушений из-за длительной гипергликемии, при исключении других причин их формирования⁸.

Статистика показывает, что у больных СД в два раза выше риск развития деменции и болезни Альцгеймера, а при сочетании СД и артериальной гипертензии риск развития когнитивных нарушений возрастает в шесть раз. Когнитивные нарушения снижают способность адекватно контролировать гликемию и увеличивают риск развития типичных осложнений, угрожающих жизни пациента.

Данные исследований показывают, что применение Актовегина приводит к уменьшению апоптоза нейронов, увеличению количества синаптических связей, улучшению мышления больных с ДЭ. Таким образом, Актовегин может положительно влиять на когнитивные функции у больных СД 2 типа с умеренными когнитивными нарушениями и повышать их общую активность.

Завершая выступление, И.А. Строчков подчеркнул, что антигипоксантами, нейропротективными и антиоксидантными свойствами Актовегина позволяют использовать его при таких неврологических осложнениях СД, как диабетическая полинейропатия и ДЭ.

Современные подходы к ведению пациентов с диабетической стопой

Нейропатия наряду с атеросклерозом артерий нижних конечностей является одним из главных факторов риска развития синдрома диабетической стопы (СДС). Диабетическая стопа – это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей стопы в сочетании с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести. Как отметила д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования Ирина Владимировна ГУРЬЕВА, примерно 15% больных СД имеют высокую вероятность развития СДС в течение жизни, только 2/3 всех язв заживает без хирургического вмешательства, а медиана заживления превышает два месяца.

Стратегия заживления язвы включает мероприятия по контролю

гликемии, нагрузки на опорные зоны, инфекции, состояния раны и кровоснабжения, а также обучение пациентов. На первом месте в стандартах лечения стоит обработка раны с полным удалением некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим, ферментативным или механическим путем. Процедура преследует две цели: первая (главная) – удаление остатков тканей и инородных частиц, без чего невозможно заживление, вторая – создание условий для эффективной дезинфекции, поскольку некоторые антисептики инактивируются в присутствии омертвевших тканей⁹. В реальной клинической практике врачи часто не используют данный метод, хотя он позволяет перевести рану из хронического состояния в острую фазу и ускорить заживление раневого дефекта.

Риск язвенных дефектов стоп резко возрастает при заболевании периферических артерий (ЗПА),



Д.м.н.
И.В. Гурьева

которое отмечается у 10–40% больных СД. ЗПА считается независимым фактором риска ампутаций, поэтому пациентам для исключения этой патологии необходимо проводить скрининговые тесты. Признаками ЗПА являются перемежающаяся хромота или наличие болей покоя, отсутствие пульсации на обеих артериях стопы при пальпации, сигнала или монофазный доплеровский сигнал от одной и обеих артерий стопы, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,09.

⁸ Строчков И.А., Захаров В.В., Строчков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. Спецвыпуск. Когнитивные и другие нервно-психические расстройства.

⁹ Willcox M. Cleaning simple wounds: healing by secondary intention // Nurs. Times. 2004. Vol. 100. № 46. P. 57.



I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

Таблица 2. Увеличение максимального времени ходьбы на фоне проводимой терапии

Препарат	Прирост	
	абсолютный	относительный
Сулодексид	84,9 с (± 160,5)	38,2% (± 66,2)
Актовегин	160,1 с (± 72,7)	95,1% (± 133,4)

Комплексное лечение СДС предполагает использование антигипоксических и антиоксидантных средств. Учитывая механизм действия Актовегина, его нейропротективные свойства, включение препарата в схему лечения представляется весьма перспективным.

И.В. Гурьева отметила, что целесообразность и эффективность применения Актовегина у больных с нейроишемическим болевым синдромом при периферической ангиопатии были подтверждены результатами ее работы. В откры-

том сравнительном пилотном рандомизированном исследовании оценивалась эффективность препаратов Актовегин и сулодексид для лечения нейроишемических болей при перемежающейся хромоте у больных СД 1 и 2 типа. Пациенты в группе Актовегина получали препарат внутривенно в дозе 2000 мг/сут в течение двух недель с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут в течение шести недель. В группе сулодексида препарат назначался внутривенно

в дозе 1200 ЛЕ/сут с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1000 ЛЕ/сут¹⁰.

Оба препарата продемонстрировали способность увеличивать время ходьбы до появления боли. Однако эффективность Актовегина была значительно выше. Результаты исследования показали, что абсолютный прирост максимального времени ходьбы до появления болевых ощущений в группе Актовегина был почти в два раза выше по сравнению с группой сулодексида – 160,1 против 84,9 с, относительный прирост также был выше в группе Актовегина и составил 95,1% ($p < 0,01$) (табл. 2).

У пациентов из группы Актовегина отмечалось достоверное улучшение состояния периферических сосудов и скорости проведения возбуждения.

Был сделан вывод, что Актовегин эффективен для лечения неврологических и сосудистых осложнений СД и его прием значительно улучшает качество жизни пациентов.

«Неврологические осложнения сахарного диабета, безусловно, являются междисциплинарной проблемой, решение которой требует разнонаправленного подхода. Только объединив усилия, мы сможем добиться успеха в лечении», – отметила профессор И.В. Гурьева.

Заключение

Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают целесообразность применения Актовегина для терапии сосудистых осложнений и поражений нервной системы при СД. Актовегин, зарекомендовавший себя в качестве мощного антигипоксанта, антиоксиданта и нейрометаболита, может быть показан пациентам с диабетической полинейропатией, ДЭ и СДС, а также с другими микро- и макрососудистыми осложнениями СД для эффективной нейропротекции. ☼

NB

Актовегин: фармакодинамика

Антигипоксикант. Актовегин является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).

Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладает антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 минут после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 часа (2–6 часов).

Актовегин увеличивает концентрации аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата, фосфокреатина, а также аминокислот – глутамата, аспартата и гамма-аминомасляной кислоты.

Влияние Актовегина на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии.

У пациентов с СД и диабетической полинейропатией Актовегин достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющую боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях).

Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов

¹⁰ Гурьева И.В., Бегма И.В., Кузина И.В. и др. Патогенетическое лечение актовегином нейроишемического болевого синдрома в нижних конечностях при сахарном диабете // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 10. С. 670–672.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

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

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008.

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

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

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru



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

Сахарный диабет 2 типа: от сахароснижающей терапии к предотвращению развития осложнений

Е.В. Бирюкова

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

Осложнения сахарного диабета 2 типа приводят к значительному ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации пациентов и преждевременной смерти, как правило, от сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому в настоящее время при назначении сахароснижающей терапии большое внимание уделяется профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимальной стратегией сахароснижающей терапии является назначение Диабетона МВ. В результате приема препарата снижается уровень HbA1c – в среднем до 6,5%, количество эпизодов гипогликемии – в 4 раза, риск развития микро- и макрососудистых осложнений – на 10%, сердечно-сосудистой смерти – на 12%, общей – на 7%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликемия, сердечно-сосудистые осложнения, Диабетон МВ

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа является серьезной проблемой здравоохранения [1, 2]. Хроническая гипергликемия сопровождается повреждением разных органов и систем, главным образом почек, сердечно-сосудистой и нервной систем. Осложнения СД приводят к значительному ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти [3–5], основной

причиной которой у больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [6, 7]. Острота проблемы обусловлена также поздней диагностикой СД 2 типа (50% случаев) [8]: длительное время нарушение углеводного обмена клинически никак не проявляется. Так, по данным исследования Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, среди экстренно госпитализированных больных с острым коронарным синдромом,

ранее не имевших нарушений углеводного обмена, у 36% был выявлен предиабет (нарушение гликемии натощак, толерантности к глюкозе), у 22% – СД 2 типа [9]. Показано, что уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе частота поражения коронарных и мозговых артерий атеросклерозом существенно выше, чем при нормогликемии [10, 11].

Сахарный диабет 2 типа и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Роль СД 2 типа в развитии атеросклероза, который при этом заболевании начинается раньше и протекает тяжелее, не подлежит сомнению. СД считается основным независимым фактором риска острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта, сердечной недостаточности, поражения периферических артерий [12–14]. Так, среди больных СД 2 типа распространенность ишемической болезни сердца выше в 2–4 раза, риск развития ОИМ – в 6–10 раз, инсульта – в 4–7 раз [2, 5]. При этом ишемическая болезнь сердца имеет свои особенности. У больных СД 2 типа часто отме-



чаются множественное диффузное поражение коронарных артерий (включая дистальные участки коронарного русла) и диабетическая кардиомиопатия. Признаки стенокардии появляются уже при выраженном поражении коронарной системы. Часто встречается немая ишемия, вплоть до безболевого ОИМ, как следствие автономной кардиальной нейропатии [6, 7, 11, 15].

Механизмы влияния гипергликемии на сосудистую систему

Связь между повышением концентрации глюкозы в крови и увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности была установлена в ряде крупных исследований [16–18].

Гипергликемия – пусковой механизм каскада патологических изменений. Избыток глюкозы способствует образованию реактивных форм кислорода в плазме крови, мембранах и цитоплазме клеток и, как следствие, формированию окислительного стресса с развитием относительной или абсолютной недостаточности антиоксидантной системы. Уже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена снижается биодоступность оксида азота и повышается образование супероксидного аниона. В ответ на повышенную продукцию супероксидного аниона запускаются патологические метаболические пути обмена глюкозы, в том числе путь образования конечных продуктов гликирования (КПГ) и путь активации внутриклеточных сигнальных молекул – протеинкиназы С и ядерного фактора каппа-В. КПГ взаимодействуют с рецепторами на поверхности эндотелиоцитов и макрофагов, как следствие, происходит активная продукция ростовых факторов, молекул адгезии, интерлейкинов и т.д. [19]. Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции клеток,

воспалению и повреждению сосудов. Последствия активации протеинкиназы С и ядерного фактора каппа-В – снижение продукции оксида азота, повышение уровня эндотелина 1, ингибитора активатора плазминогена 1. Это приводит к нарушению кровотока и окклюзии капилляров [4].

Частью сигнального пути, относящегося к индуцированному гипергликемией сосудистому повреждению, является сигнальный белок р66Shc, который усугубляет окислительный стресс [14].

Основные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа

Основной фактор риска микрососудистых осложнений при СД – гипергликемия [20]. Макроангиопатии, как правило, развиваются у больных, имеющих и другие весомые факторы риска (висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, дислипидемию), которые в сочетании с гипергликемией значительно ухудшают сердечно-сосудистый прогноз и требуют своевременного вмешательства [2, 15, 21].

Кроме того, высокому риску развития ССЗ способствует гипогликемия, которая приводит к активации системы контринсулярной защиты [21–23].

Оптимальная стратегия сахароснижающей терапии

От эффективности сахароснижающей терапии – снижения уров-

ня гликированного гемоглобина (HbA1c) зависит прогноз СД [6, 7, 9, 24]. Снижение гипергликемии достигается назначением препаратов, влияющих на основные ее патогенетические механизмы. Среди неинсулиновых препаратов выраженным сахароснижающим действием обладают метформин и препараты сульфонилмочевины (ПСМ) (уровень HbA1c уменьшается на 1,5–2%), глитазоны, агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (на 1,0–1,5% и 1,0–1,8% соответственно), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (на 0,5–1,4%).

Результаты исследования UKPDS, оценивавшего отдаленный период наблюдения пациентов (более 65 тысяч человеко-лет), показали, что эффекты интенсивной стратегии сохраняются в течение 10 лет по окончании вмешательства в рамках рандомизированных исследований (табл. 1) [25].

Значимыми для определения эффективной стратегии сахароснижающей терапии в отношении отдаленного прогноза СД 2 типа могут оказаться результаты исследования ADVANCE, в котором участвовали больные СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском из разных стран мира. Средняя продолжительность заболевания – более восьми лет. В группе интенсивного контроля (препарат Диабетон МВ) уровень HbA1c снижался постепенно и в среднем составил 6,5% (цель терапии была достигнута). В группе стандартного лечения – в среднем 7,3%. При этом прием Диабетона МВ был ассоциирован

Таблица 1. Отдаленные эффекты интенсивного контроля гликемии по результатам исследования UKPDS

Конечные точки (критерии оценки) исследования	1997 г.		2007 г.	
	↓ОР, %	p	↓ОР, %	p
Любая конечная точка, связанная с СД	12	0,029	9	0,40
Микрососудистые осложнения	25	0,0099	24	0,0001
Инфаркт миокарда	16	0,052	15	0,014
Смерть от любой причины	6	0,44	13	0,07

Примечание. ОР – относительный риск, значение p для лог-рангового теста.

эндокринология



с большим количеством пациентов, достигших целевых значений HbA1c [26] (табл. 2).

Применяющиеся в клинической практике сахароснижающие препараты эффективно снижают уровень гликемии, но в отношении безопасности между препаратами существуют различия [16, 27]. Например, высокая эффективность глибенкламида в отношении уменьшения глюкозы в крови обусловлена низкой обратимостью связи с рецептором сульфонилмочевины и пролонгированной секретогенной активностью. Это в свою очередь может сопровождаться гиперинсулинемией, повышением риска развития гипогликемий и, как следствие, сердечно-сосудистых событий.

Стратегия достижения гликемического контроля, предложенная в исследовании ADVANCE, продемонстрировала низкий риск развития гипогликемии, учитывая, что 70% пациентов получали препарат в дозе 120 мг/сут. Кроме того, количество эпизодов гипогликемии при более низком уровне HbA1c было в 4 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем в исследовании UKPDS [18, 26]. Сравнительные исследования показывают, что частота эпизодов гипогликемии на фоне приема гликлазида ниже, чем на фоне приема других ПСМ (глибенкламида, глимепирида), и такая же, как при приеме ингибитора дипептидилпептидазы 4 – ситаглиптина [22, 28].

Терапия Диабетона МВ также улучшает отдаленные исходы СД 2 типа [26]. В результате приема препарата риск развития микро-

и макрососудистых осложнений снизился на 10% ($p < 0,013$), сердечно-сосудистой смертности – на 12% ($p < 0,12$), общей смертности – на 7% ($p < 0,28$), микрососудистых осложнений, нефропатии – на 21% ($p < 0,006$), макроальбуминурии – на 30% ($p < 0,001$).

В целом механизм действия класса ПСМ одинаков [27, 29], однако разница в химической структуре препаратов предопределяет разные терапевтические свойства отдельных его представителей. Так, наличие в молекуле Диабетона МВ азобициклооктановой группы наделяет препарат специфическими антиоксидантными и вазопротекторными свойствами, а значит, потенциальными преимуществами при ведении больных СД 2 типа с ССЗ. Следует также отметить антиатерогенный эффект Диабетона МВ: в терапевтических концентрациях препарат значительно увеличивает время между воздействием на липопротеины низкой плотности прооксидантов и началом окисления [30]. Этот эффект, как показало исследование, не воспроизводится при приеме других ПСМ.

Ранее в сравнительном исследовании было показано, что гликлазид по сравнению с глибенкламидом достоверно и независимо замедляет увеличение толщины комплекса интима медиа коронарных артерий [31].

Микроальбуминурия (ранняя стадия диабетической нефропатии) является не только предиктором почечной патологии, но и признаком генерализованного повреждения сосудов.

У 30–40% больных СД 2 типа это осложнение выявляется уже при постановке диагноза СД. Наличие микроальбуминурии при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м² обуславливает не только быстрое снижение СКФ, но и высокий риск сердечно-сосудистой смерти [4, 20].

Исследование ADVANCE продемонстрировало ренопротективный эффект Диабетона МВ. В группе интенсивного контроля регресс нефропатии как минимум на одну стадию (то есть от макро- или нормоальбуминурии либо от микро- к нормоальбуминурии) отмечался у 62% пациентов. Ренопротекция была доказана только для больных СД 2 типа с уровнем HbA1c менее 7%, при более высоком показателе положительные эффекты препарата исчезали.

Результаты, полученные в исследовании ADVANCE, дали возможность Диабетону МВ стать первым и единственным сахароснижающим препаратом, для которого зарегистрировано показание «предупреждение осложнений СД 2 типа: уменьшение риска развития макро- и микрососудистых осложнений, в частности новых случаев или прогрессирования нефропатии у пациентов с СД 2 типа».

Эволюция СД и нарушений углеводного обмена свидетельствует, что макрососудистые осложнения формируются в течение длительного периода. Риск сердечно-сосудистых осложнений появляется уже на стадии инсулинорезистентности, когда концентрация глюкозы в крови повышена незначительно. Это позволяет предположить, что и в отношении частоты осложнений лечебный эффект будет отсрочен. Для получения достоверных данных по снижению риска макрососудистых осложнений на фоне терапии необходим более продолжительный период наблюдения. Так, исследование STENO-2 показало достоверное снижение частоты развития ССЗ у пациентов с СД

Таблица 2. Достижение целевых значений HbA1c у пациентов двух групп по окончании исследования ADVANCE, %

Целевое значение HbA1c	Группа интенсивного контроля (n = 4499)	Группа стандартного лечения (n = 4372)
≤ 7	81,1	50,2
≤ 6,5	64,9	28,8
≤ 6	21,3	8,4

эндокринология

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии

ДИАБЕТОН® МВ 60

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



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



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

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

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



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



2 типа на 46% спустя 13 лет после начала работы.

Исследование ADVANCE продемонстрировало, что интенсивный гликемический контроль с достижением целевых значений гликемии может быть высокоэффективным для профилактики микрососудистых осложнений. Интенсивная терапия Диабетом МВ также положительно отразилась на прогнозе пациентов: снижались сердечно-сосудистой смертности на 12%. Это позволило предположить, что стратегия достижения гликемического контроля, основанная на применении Диабетона МВ, значительно уменьшит и риск макрососудистых осложнений при продолжении наблюдения за пациентами, включенными в исследование ADVANCE. Так было инициировано исследование ADVANCE ON, результаты которого ожидаются в ближайшее время.

Важно отметить, что Диабетон МВ показал высокую эффективность и безопасность не только в условиях рандомизированных исследований, но и в клинической практике – наблюдательная программа DIAMOND [32]. В ней приняли участие 394 пациента с неудовлетворительным контролем СД 2 типа на фоне диеты или приема одного перорального сахароснижающего препарата (мет-

Наличие в молекуле Диабетона МВ азобциклооктановой группы наделяет препарат антиоксидантными и вазопротекторными свойствами, а значит, потенциальными преимуществами при ведении больных СД 2 типа с ССЗ. В терапевтических концентрациях Диабетон МВ значительно увеличивает время между воздействием на липопротеины низкой плотности прооксидантов и началом окисления, таким образом создается антиатерогенный эффект

формина, глитазона, ингибитора дипептидилпептидазы 4, acarbose, глинида или ПСМ (исключая Диабетон МВ)). Средний возраст пациентов – $59,0 \pm 9,2$ года, уровень HbA1c – $8,4 \pm 0,9\%$, гликемии натощак – $9,0 \pm 1,9$ ммоль/л. Все пациенты были переведены на Диабетон МВ. Предшествующая терапия либо продолжалась, либо отменялась (если пациент ранее принимал препарат из группы секретогогов). В последнем случае Диабетон МВ назначали в дозе, эквивалентной дозе ранее принявшегося препарата (например, две таблетки Манинила 3,5 мг соответствовали двум таблеткам Диабетона МВ, 1 или 2 мг Амарила – 30 или 60 мг Диабетона МВ). Через шесть месяцев лечения Диабетом МВ (в монотерапии у 30% и в составе комбинирован-

ной терапии у 70% пациентов) целевой уровень HbA1c менее 7% достигнут у 64,7% пациентов, у каждого третьего этот показатель был ниже 6,5%. Применение Диабетона МВ сопровождалось уменьшением числа пациентов с микроальбуминурией (с 29,19 до 22,59%) и с протеинурией (с 5,08 до 3,30%). Низкая частота эпизодов гипогликемии отмечалась при хорошей эффективности: значимом снижении уровня HbA1c на 1,6% и незначительном снижении массы тела.

Следовательно, Диабетон МВ – один из эффективных и безопасных препаратов для сахароснижающей терапии. Возможность его использования для профилактики развития диабетических осложнений повышает его практическую востребованность. 🌟

Литература

1. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87. № 1. P. 4–14.
2. Zoungas S., Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1212. P. 29–40.
3. Massi-Benedetti M., CODE-2 Advisory Board. The cost of diabetes type II in Europe: the CODE-2 Study // *Diabetologia.* 2002. Vol. 45. № 7. P. S1–S4.
4. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. № 4. P. 1596–1605.
5. Sobel B.E. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. № 9. Suppl. 2. P. S3–S11.
6. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 6. P. 1260–1266.
7. Boucher J.L., Hurrell D.G. Cardiovascular disease and diabetes // *Diabetes Spectrum.* 2008. Vol. 21. № 3. P. 154–155.
8. Ruigómez A., García Rodríguez L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // *Eur. J. Epidemiol.* 1998. Vol. 14. № 5. P. 439–445.
9. Bartnik M., Rydén L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. № 21. P. 1880–1890.
10. Lee M., Saver J.L., Hong K.S. et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis // *BMJ.* 2012. Vol. 344. e3564.
11. Saely C.H., Drexel H., Sourij H. et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study // *Atherosclerosis.* 2008. Vol. 199. № 2. P. 317–322.

эндокринология



12. Кисляк О.А., Мышляева Т.О., Малышева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2008. № 1. С. 45–49.
13. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view // Biomedical Research. 2010. Vol. 21. № 2. P. 147–155.
14. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 31. P. 2436–2443.
15. Milicevic Z., Raz I., Beattie S.D. et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S155–S160.
16. 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.
17. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 141. № 6. P. 421–431.
18. 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.
19. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
20. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
21. Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Kitabchi A.E. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // Metabolism. 2011. Vol. 60. № 1. P. 1–23.
22. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 6. P. 1121–1127.
23. Al Sifri S., Basiounny A., Ectay A. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.
24. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // J. Am. Soc. Hypertens. 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.
25. 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.
26. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
27. Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities // Pharmacotherapy. 2008. Vol. 28. № 2. P. 193–206.
28. Aravind S.R., Ismail S.B., Balamurugan R. et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 8. P. 1289–1296.
29. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // Diab. Vasc. Dis. Res. 2006. Vol. 3. № 3. P. 147–158.
30. Jennings P.E. Vascular benefits of gliclazide beyond glycaemic control // Metabolism. 2000. Vol. 49. № 10. Suppl. 2. P. 17–20.
31. Katakami N., Yamasaki Y., Hayashi-Okano R. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes // Diabetologia. 2004. Vol. 47. № 11. P. 1906–1913.
32. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 96–102.

Type 2 Diabetes Mellitus: from Hypoglycemic Therapy – to the Prevention of Complications

Ye.V. Biryukova

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

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

Complications of diabetes mellitus are frequently associated with worsening of quality of life, early disability and premature cardiovascular death. Thus, the prevention of adverse cardiovascular outcomes has become one of the most important goals of hypoglycemic therapy. In diabetic patients, therapy with Diabeton MB resulted in significantly decreased average HbA1c levels to 6.5%, four-fold reduction of hypoglycemic episodes, 10% reduction of micro- and macrovascular complications risk; cardiovascular and all-causes mortality risk decreased by 12% and 7%, respectively. Therefore, Diabeton MB is recommended as first-choice hypoglycemic drug for type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycemia, cardiovascular complications, Diabeton MB

Эндокринология



Сиофор: плеiotропные эффекты в реальной клинической практике

Л.Ю. Моргунов

Адрес для переписки: Леонид Юльевич Моргунов, morgunov.l.y@mail.ru

Метформин (Сиофор®) – широко используемый пероральный сахароснижающий препарат для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа. В статье приведен обзор информации о механизмах действия метформина, в том числе о его плеiotропных эффектах, обуславливающих возможность применения препарата при метаболическом синдроме, ожирении, синдроме поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезни печени и некоторых онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет 2 типа, плеiotропные эффекты

Сахарным диабетом (СД), по оценке IDF (International Diabetes Federation – Международная диабетическая федерация), в 2010 г. страдало 285 млн взрослого населения, а к 2050 г., когда в мире будет насчитываться 8,4 млрд человек, число больных может вырасти до 438 млн. Таким образом, диагноз СД можно будет поставить каждому 19-му человеку [1].

Ключевыми звеньями эффективного лечения СД остаются рациональное питание, физическая активность и контроль массы тела. К сожалению, у большинства пациентов с СД 2 типа добиться компенсации заболевания лишь этими мерами не удается [2]. Существующий алгоритм лекарст-

венного лечения предполагает начать терапию с изменения образа жизни (диета + физические нагрузки) и приема препарата первой линии – метформина. Однако в последних рекомендациях препарат рассматривается как первоочередная мера на всех этапах компенсации углеводного обмена [3]. Метформин также является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

На российском рынке хорошо рекомендовал себя метформин, выпускаемый под коммерческим названием Сиофор®. Препарат снижает уровень глюкозы в крови за счет повышения чувствительности тканей к действию инсули-

на и улучшения усвоения глюкозы клетками, а также в результате угнетения глюконеогенеза в печени; замедляет всасывание углеводов из кишечника и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию, стабилизирует или снижает массу тела. Сиофор® нормализует липидный обмен: снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не изменяет уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Метформин также позитивно влияет на свертывающую систему крови. При этом Сиофор® не вызывает развития гипогликемии.

В основе действия метформина лежит повышение превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте, увеличение связывания инсулина с рецепторами, экспрессии гена – транспортера глюкозы 1 (ГЛЮТ-1) и транспорта глюкозы через мембрану в мышцах, транслокация ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазменной мембраны к поверхностной мембране в мышцах. Основным механизмом действия Сиофора® направлен на преодоление инсулинорезистентности.

Интерес к метформину повысился после публикации в 1998 г. результатов исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabe-



tes Study – британское проспективное исследование сахарного диабета). Было показано, что в отличие от других противодиабетических препаратов (глибенкламида, хлорпропамида, инсулина) прием метформина способствует снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, на 42%, общей смертности на 36%, риска инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%. Кроме того, применение метформина уменьшило число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [4]. Уровень гликогемоглобина (HbA1c) в результате приема метформина снижался на 0,6–2,4% [5]. Достоинством метформина является его хорошая комбинируемость: при отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформином, например вследствие нарушения секреторной активности бета-клеток, метформин можно комбинировать с препаратами сульфонилмочевины, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторами дипептидилпептидазы 4. Эффективной также является комбинация метформина и инсулина: под воздействием метформина улучшается чувствительность тканей к инсулину, в результате чего доза инсулина снижается на 17–30%. При этом увеличения массы тела не отмечается [6]. Помимо гипогликемического действия метформин обладает рядом плейотропных эффектов. Так, в исследовании UKPDS отмечено, что препарат улучшает выживаемость пациентов с СД 2 типа. Показана роль метформина в коррекции липидных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом, эффективность в отношении снижения массы тела, а также в коррекции синдрома липодистрофии у пациентов с ВИЧ. Накоплены доказательства того, что метформин улучшает фертильность женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Кроме того, препарат тормозит

процессы старения и является эффективным в подавлении механизмов воспаления. Метформин также продемонстрировал значимое воздействие на злокачественные опухоли и гематологические заболевания. По мнению авторов, применение препарата остается пока «неисследованной территорией» для медицинского сообщества [7]. Метаболический синдром является одной из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины. Количество больных с метаболическим синдромом, по данным разных авторов, составляет 14–35% взрослого населения. При метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается в три-четыре раза чаще, смертность от ИБС повышается в три раза, от ишемического инсульта – в два раза по сравнению с общей популяцией [8]. К проявлениям метаболического синдрома относят нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию, повышение уровня мочевой кислоты в крови. В основе формирования метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. У лиц с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение активности системы коагуляции, повышение активности неспецифического генерализованного воспаления, изменение продукции некоторых цитокинов. Показано, что лечение метформином способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота,

усилению ответа на действие эндотелийзависимых вазодилаторов, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина [4]. В последние годы появились данные о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о его роли в профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [9]. В опубликованном метаанализе 41 исследования, включавшего 3074 пациента с СД 2 типа, было показано, что терапия метформином (по сравнению с сахароснижающими препаратами других групп) способствует статистически достоверному снижению уровней ТГ, общего ХС и ЛПНП [10]. У пациентов с СД нередко развивается фибрилляция предсердий, которая ассоциирована с тяжелой коморбидностью и повышенной смертностью. Однако изучать влияние метформина на фибрилляцию предсердий стали не так давно. Тайваньскими учеными было проведено популяционное исследование использования метформина для профилактики развития фибрилляции предсердий у больных с СД, а также его влияния на индуцированный тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В работу было включено 645 710 пациентов с СД 2 типа, получавших сахароснижающую

КСТАТИ

Метформин представляет собой гипогликемическое средство из группы бигуанидов. Он появился на фармацевтическом рынке в 1957 г. – почти 60 лет назад! Одновременно предложенные для лечения СД бигуаниды буформин и фенформин приводили к развитию лактоацидоза с высокой частотой летальных исходов, что вызвало настороженное отношение ко всем препаратам этой группы. Тем не менее метформин выдержал испытание временем и занял одно из ведущих мест среди препаратов для профилактики и лечения СД 2 типа



терапию. Пациенты, применявшие метформин, составили основную группу, пациенты, применявшие другие сахароснижающие препараты, – группу сравнения. Для изучения влияния метформина на риск фибрилляции предсердий была использована модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HL1, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миоина. За 13 лет у 9983 пациентов развилась фибрилляция предсердий. Заболеваемость составила 1,5% (287 за 100 000 человеко-лет). После поправки на наличие сопутствующих заболеваний и прием медикаментов было установлено, что метформин достоверно предотвращает развитие фибрилляции предсердий у больных СД (отношение рисков (ОР) 0,81, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,86, $p < 0,0001$), значительно снижает степень стимуляции индуцированного миолиза и окислительного стресса. Таким образом, применение метформина было связано с меньшим риском развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа, что не отмечалось при использовании других противодиабетических препаратов [11].

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также уменьшение отложений висцерального жира. В разных исследованиях показано, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у пациентов с метаболическим синдромом составило от 0,5 до 4,5 кг [12].

Данные американских исследователей подтвердили, что, несмотря на известный сахароснижающий эффект метформина, клинический интерес также представляет его использование для лечения ожирения. Долгосрочная программа по профилактике СД показала, что метформин снижает потребление пищи, что и является причиной уменьшения массы тела. Хотя влияние метформина на аппетит представляется мно-

гофакторным, значимым может быть воздействие как на регуляторные механизмы в гипоталамусе, так и на уровень лептина и чувствительность к инсулину. Кроме того, снижение массы тела может быть обусловлено изменениями циркадных ритмов пищеварения в желудочно-кишечном тракте и регуляцией окисления жиров, а также их депонирования в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [13].

Для оценки эффективности и безопасности метформина у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину российскими учеными было проведено шестимесячное пилотное исследование. В нем участвовало 26 пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью. Критерии включения: отсутствие терапии подагры, нормальная функция печени и почек, отказ от алкоголя. Доза препарата составляла 1500 мг/сут. Исследование включало изучение антропометрических и клинических характеристик, 24-часовой мониторинг артериального давления, исследование показателей мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы, липидного спектра.

На фоне терапии метформином у пациентов значительно снизился уровень глюкозы, инсулина и ХС ЛПНП, мочевой кислоты, выраженность инсулинорезистентности. Нормоурикемия достигнута у 11 больных, значительное снижение уровня мочевой кислоты – у 12 пациентов. У семи пациентов с достигнутой нормоурикемией не отмечалось в дальнейшем атак артрита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с подагрой терапия метформином безопасна, уменьшает инсулинорезистентность, уровень мочевой кислоты и проявления суставного синдрома [14].

Немаловажную роль играет метформин и при гестационном СД (ГСД).

Изучение в естественных условиях транспорта метформина через

плаценту, его связи с родоразрешением пациенток с ГСД, а также влияния на гликемию матери и ее массу тела стало целью исследования финских ученых. Больные ($n = 217$) были рандомизированы на две группы: первая получала терапию метформином, вторая – инсулином. Концентрация метформина в сыворотке крови матери на 36-й неделе беременности и при рождении ребенка, а также в крови пуповины определялась методом масс-спектрометрии. Критериями оценки эффективности были вес ребенка при рождении, длительность беременности, рН артериальной пуповинной крови, неонатальная гипогликемия, прибавка веса пациенток во время беременности, уровень HbA1c и фруктозамина. Медиана отношения концентрации метформина в пуповинной крови/сыворотке крови матери составила 0,73. Различий в массе тела детей при рождении в группах инсулина и метформина не отмечалось. Частота эпизодов неонатальной гипогликемии ($p = 0,92$) и значения рН пупочной артерии ($p = 0,78$) были сходными в обеих группах. Отклонений в здоровье матери и плода в группе метформина не зафиксировано [15].

Немецкие ученые проанализировали использование противодиабетических средств в лечении ГСД в период 2008–2012 гг. Адекватная коррекция нарушений углеводного обмена во время беременности представляется крайне важной, поскольку ГСД неблагоприятно воздействует на мать и плод. В ходе работы были обобщены данные 32 диабетологических центров. В анализ включили пациенток с ГСД. После этого провели субанализ с акцентом на применение разных противодиабетических средств, а именно инсулина, метформина и сульфонилмочевин. Результаты показали, что медикаментозное лечение ГСД применяется чаще – в 30,8% случаев. При этом в течение пяти лет применение метформина значительно выросло. Так как метформин стали назначать чаще, инициато-

ры исследования предположили, что препарат рассматривается как безопасная и эффективная альтернатива инсулину [16].

Полученные результаты не противоречат данным испанских исследователей, которые оценивали материнскую и неонатальную безопасность метформина у пациенток с ГСД. Ретроспективно анализировались клинические данные с 2011 по 2012 г. 186 беременных, страдающих ГСД. Лечение метформином получали 32 пациентки, инсулином – 33, диетотерапию – 121. Статистических различий между диетотерапией и приемом метформина в отношении риска преждевременного прерывания беременности, недоношенности плода, преэклампсии, макросомии, частоты проведения кесарева сечения, потребности в неонатальной интенсивной терапии, врожденных пороков развития или неонатальных травм выявлено не было. При этом в группе метформина не было зарегистрировано абортов и перинатальной смертности. Данное ретроспективное исследование позволило предположить, что метформин является безопасным препаратом для лечения пациенток с ГСД. При этом терапия данным препаратом по сравнению с терапией инсулином или диетотерапией не была связана с более высоким риском осложнений у матери и плода [17].

Эффективность метформина по сравнению с инсулином при ГСД в отношении контроля гликемии и в отношении возможных неблагоприятных исходов у матери и новорожденного изучали китайские врачи. Ими был проведен метаанализ шести рандомизированных клинических исследований с участием 1420 пациенток с ГСД. Полученные результаты свидетельствовали, что применение метформина при ГСД не увеличивает риск развития неблагоприятных событий у матери и новорожденного, а также ассоциировано с меньшей прибавкой веса матери во время беременности [18].

Финские ученые провели исследование детей, рожденных пациентками с ГСД, получавшими во время беременности метформин ($n = 47$) или инсулин ($n = 50$). У детей 6, 12 и 18 месяцев оценивались масса тела, рост, двигательная активность, социальное и речевое развитие. Дети, матери которых получали лечение метформином, по сравнению с детьми, матери которых получали инсулин, оказались значительно выше ростом в возрасте 12 месяцев (76,9 против 75,6 см (95% ДИ 0,07–2,62)) и имели большую массу тела (10,47 против 9,85 кг (95% ДИ 0,04–1,20)); аналогичные различия показаны для возраста 18 месяцев (83,9 и 82,2 см (95% ДИ 0,22–3,02), 12,051 и 11,318 кг (95% ДИ 0,04–1,43) соответственно). Двигательная активность, социальное и речевое развитие в 18 месяцев у детей двух групп были одинаковыми. Таким образом, метформин оказался безопасным препаратом у пациенток, получавших его во время беременности [19].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является наиболее частой причиной хронических заболеваний (от жировой инфильтрации до развития терминальной стадии печеночной недостаточности). Высокая распространенность НЖБП была отмечена у пациенток с СПКЯ – одной из наиболее частых репродуктивных эндокринопатий у женщин в пременопаузе. Ожирение, в частности висцеральное, и резистентность к инсулину считаются основными факторами, влияющими на развитие НЖБП при СПКЯ. Кроме того, доказано, что избыток андрогенов, который является главной особенностью СПКЯ и напрямую связан с инсулинорезистентностью, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию НЖБП. Хотя стеатоз печени считается доброкачественным состоянием, у большинства пациентов на поздних стадиях возможно усугубление процесса, особенно при избыточной массе

тела, СПКЯ и НЖБП. Пациентки с СПКЯ при наличии ожирения и метаболического синдрома должны быть охвачены скринингом на предмет НЖБП, включающим оценку уровня сывороточных аминотрансфераз и стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости). Соблюдение диеты и повышение физической активности являются наиболее приемлемым терапевтическим воздействием для пациенток с СПКЯ и НЖБП. В случае неэффективности данных мероприятий на первое место в лекарственной терапии выходит метформин [20].

Как известно, НЖБП характеризуется накоплением ТГ в гепатоцитах в отсутствие чрезмерного употребления пациентом алкоголя в анамнезе (от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)). НАСГ может в конечном итоге прогрессировать с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Чаще всего стеатоз печени представляется локальным висцеральным заболеванием. Однако данные исследований свидетельствуют о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди пациентов с НЖБП и/или НАСГ. Хотя патогенез НЖБП до конца не изучен, доказано, что инсулинорезистентность играет главную роль в ее развитии и прогрессировании. Исследования алжирских ученых показали, что метформин как сенситизатор инсулина улучшает течение НЖБП и связанный с ней метаболический статус. Метформин оказался эффективным в снижении активности ферментов печени [21].

Так как влияние сенситизаторов инсулина на функции печени и показатели метаболизма у пациентов с НЖБП до сих пор является предметом дискуссий, иранские ученые провели исследование воздействия терапии метформином на функции печени, липидный профиль, маркеры инсулинорезистентности и со-



держание жира в печени у пациентов с НЖБП. В двойном слепом клиническом исследовании участвовали больные, у которых при УЗИ были обнаружены признаки жировой дистрофии печени (после исключения других причин ее изменений). В исследовании было включено 80 пациентов (из них 68 мужчин), средний возраст – $35,27 \pm 7,98$ года. Пациентов рандомизировали в группы метформина в дозе 1 г/сут и пиоглитазона 30 мг/сут; препараты принимали в течение четырех месяцев. По окончании лечения обоими препаратами значительно уменьшились сывороточные уровни липидов, ХС, ЛПНП, индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) [22].

По данным итальянских ученых, распространенность НЖБП колеблется от 10–24% в общей популяции до 60–95% у пациентов с избыточной массой тела, составляя 28–55% у больных СД. Эти данные, а также доказательства патогенетической роли инсулинорезистентности в развитии данного заболевания стимулировали ученых к проведению нескольких клинических исследований, в которых метформин применялся у инсулинорезистентных больных НЖБП. Результаты показали, что метформин может быть полезным в лечении НЖБП и у пациентов, не страдающих СД. Однако разнородность исследований не позволила сделать окончательный вывод. Авторы предположили, что метформин может оказывать положительные тканеспецифические эффекты у пациентов с НЖБП независимо от его механизма действия как сенсibilизатора инсулина [23].

Бразильские ученые подтвердили эффективность долгосрочной терапии метформином у подростков с клинико-инструментальными признаками стеатоза печени и инсулинорезистентностью. Подростки, страдающие ожирением ($n = 35$), были рандомизированы на две группы. Терапия в первой

группе предусматривала изменение образа жизни и прием метформина, во второй – изменение образа жизни и прием плацебо. Масса висцерального и подкожного жира и степень стеатоза определялись с помощью УЗИ. У исследуемых брали образцы крови для определения уровня глюкозы, инсулина, оценки инсулинорезистентности и АЛТ. Была отмечена положительная корреляция между степенью стеатоза и показателями инсулина и индекса HOMA-IR. Долгосрочная терапия метформином способствовала снижению массы тела, уровня инсулина, индекса HOMA-IR, висцерального жира. Метформин оказался значительно более эффективным в отношении улучшения как клинических параметров, так и лабораторно-инструментальных показателей, связанных с ожирением и стеатозом [24].

Одно из рандомизированных проспективных исследований, проведенных в Италии, подтвердило эффективность добавления низких доз метформина к диетотерапии у больных НЖБП, не страдающих СД. Авторы провели шестимесячное исследование у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, имеющих ультразвуковую картину стеатоза печени. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа ($n = 25$) получала метформин (1 г в день) плюс диетотерапию, вторая ($n = 25$) – только диетотерапию. В конце исследования доля пациентов с эхографическими признаками жировой дистрофии печени уменьшилась как в группе метформина ($p < 0,0001$), так и в группе диетотерапии ($p = 0,029$). Кроме того, в обеих группах значительно снизился индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии ($p < 0,001$). Уровень глюкозы натощак, индекс HOMA-IR и содержание в сыворотке крови адипонектина уменьшились у всех пациентов, но эти изменения достигли статистической значимости только в группе метформина. В группе метформина индекс HOMA-IR снизился

с $3,3 \pm 1,6$ до $2,4 \pm 1,2$ ($p = 0,003$), в то время как в группе диетотерапии – с $3,2 \pm 1,6$ до $2,8 \pm 1,1$ (недостаточно). Количество пациентов с постпрандиальной гипергликемией уменьшилось с 35 до 5% ($p = 0,04$) в группе метформина и с 32 до 12% (недостаточно) в группе диетотерапии. Исходно около 40% пациентов в обеих группах имели метаболический синдром. Их доля в группе метформина снизилась до 20% ($p = 0,008$), в группе диетотерапии – до 32%. Таким образом, метформин оказался более эффективным в отношении нормализации не только метаболических параметров, но и клинических проявлений у данной категории пациентов [25].

Трудно переоценить роль метформина в лечении СПКЯ. Исследователи из Великобритании проанализировали статьи (до октября 2013 г. включительно), посвященные применению метформина во время беременности, для лечения бесплодия, СПКЯ и гинекологических раков.

Авторы отметили, что метформин не всегда используется по прямому назначению. Так, его применяют для лечения гирсутизма, акне и инсулинорезистентности при СПКЯ, несмотря на то что доказательства в отношении его антиандрогенных эффектов противоречивы. Препарат также используется для улучшения овуляции у пациенток с СПКЯ как самостоятельно, так и в сочетании с кломифена цитратом.

Метформин также представляется эффективным и безопасным препаратом для лечения ГСД, в частности у пациенток с избыточной массой тела.

Одно из исследований с двухлетним периодом наблюдения показало, что дети, рожденные от матерей, принимавших метформин, имеют меньшую массу висцерального жира, что делает их менее подверженными риску развития инсулинорезистентности в будущем. Сделанные выводы вызвали интерес к использованию метформина у беременных, страдающих ожирением, но не страдающих СД.

В настоящее время проводятся клинические исследования с целью выяснить, отразится ли профилактический прием метформина на частоте ГСД и степени прироста массы тела во время беременности. Полагают, что дети, рожденные пациентками с ожирением, принимающими метформин, также будут иметь лучшие метаболические показатели.

Эпидемиологические исследования связывают эффект метформина с уменьшением риска рака, в том числе эндометрия. В настоящее время проводятся клинические исследования противоракового действия метформина: определяют потенциал препарата как для профилактики рака, так и для адъювантной терапии [26]. Имеются данные и более ранних исследований. Так, работа, проводившаяся в Пакистане с 2004 по 2008 г., была посвящена влиянию терапии метформином на уровень лептина у пациенток с СПКЯ. В исследовании приняло участие 170 больных, получавших терапию метформином. Доза препарата составляла 500 или 1500 мг в день, прием осуществлялся в течение трех или шести месяцев. После проведенной терапии отмечено значительное снижение биохимических показателей, таких как глюкоза натощак, инсулин и лептин. Было показано, что для лечения СПКЯ лучшей схемой является шестимесячный прием метформина в дозе 1500 мг в сутки [27].

Метаанализ клинических исследований, посвященных эффективности метформина у беременных с СПКЯ, включал восемь исследований, в которых участвовало 1106 пациенток. Суммированное отношение шансов (ДИ 95%) при применении метформина у пациенток с СПКЯ и невынашиванием беременности составило 0,32 (0,19–0,55), 0,37 (0,25–0,56) для ГСД, 0,53 (0,30–0,95) для преэклампсии и 0,30 (0,13–0,68) для преждевременных родов. Таким образом, риски вышеуказанных состояний достоверно снизились у беременных, получавших мет-

формин. При этом увеличение частоты побочных эффектов было недостоверным [28].

Итальянские ученые полагают, что метформин, влияя на инсулинорезистентность и уровень инсулинемии, одновременно способен снижать продукцию андрогенов, что приводит к нормализации менструального цикла и повышению вероятности овуляции. Современные рекомендации эндокринологических сообществ предлагают использовать метформин в подростковом возрасте, особенно при избытке массы тела. Однако препарат не следует применять в качестве терапии первой линии для коррекции овуляторной дисфункции у взрослых с СПКЯ, есть данные, что предварительное назначение метформина может способствовать овуляции в ответ на терапию кломифена цитратом [29].

Целью исследования, проведенного в Боснии и Герцеговине, была оценка эндокринных изменений у пациенток с СПКЯ, которых ранее лечили метформином. В исследование было включено 100 женщин в возрасте 20–40 лет. Было продемонстрировано, что лечение метформином через шесть и 12 месяцев приводит к значительному снижению массы тела, ИМТ, окружности талии, уровня инсулина и индекса НОМА-IR ($p = 0,0001$). Отмечалось также значительное снижение концентрации пролактина, тестостерона и эстрадиола ($p = 0,0001$). Метформин не влиял на уровень тиреотропного гормона. Показано также значимое снижение уровней С-реактивного белка (СРБ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата и прогестерона ($p = 0,0001$).

Терапия метформином сопровождалась восстановлением менструального цикла у большинства пациенток. Исходно в наблюдаемой группе было 69% пациенток с олигоменореей, аменореей или полименореей. После 12 месяцев лечения только у 20% пациенток

с СПКЯ отмечался нерегулярный менструальный цикл ($p = 0,0001$). Уменьшились явления гирсутизма. При этом в течение первых шести месяцев лечения у девяти участниц исследования наступила беременность ($p = 0,0001$), а в течение следующих шести месяцев лечения – еще у двух ($p = 0,317$). Анализ с применением модели множественной регрессии показал, что наличие ановуляции у пациенток с СПКЯ напрямую связано с ИМТ, окружностью талии, уровнем ФСГ и возрастом. Инсулинорезистентность достоверно коррелировала с ИМТ, уровнем ХС, прогестерона и гирсутизмом. Наиболее значимыми факторами прогноза потребности в длительном лечении метформином оказались уровень тестостерона, прогестерона, ФСГ, СРБ и наличие ановуляции [30].

Ученые из Саудовской Аравии изучали влияние разных методов терапии на массу тела у пациенток с СПКЯ. В работе приняло участие 20 здоровых женщин и 180 женщин с СПКЯ. Их разделили на три группы. Первая группа получала кломифена цитрат в дозе 100 мг в сутки со 2-го по 6-й день менструации плюс гонадотропин с 3-го по 13-й день. Вторая группа дополнительно получала 850 мг метформина два раза в день, третья – корректирующую диету. Оценивались клинические симптомы, менструальный цикл, гирсутизм, уровень глюкозы крови, ИМТ, соотношение окружность талии/окружность бедер, уровень инсулина, других гормонов и липидов до и после лечения. В группах метформина и диетотерапии произошло значительное уменьшение уровня инсулина натощак и глюкозы (соотношение уровня инсулина и индекса НОМА-IR). В этих группах также значительно снизились уровень липидов, тестостерона, пролактина в крови, соотношение ЛГ/ФСГ. Индекс НОМА-IR был значительно выше у пациенток с СПКЯ. Он положительно коррелировал с уровнем тестостерона, эстрадиола, ТГ, общего ХС и ХС ЛПНП и отрицательно с уровнем ХС ЛПВП и ФСГ.



Терапия метформином (по сравнению с гормональной монотерапией) способствовала снижению массы тела [31].

В последнее время особое внимание уделяется риску развития рака у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение различными сахароснижающими препаратами. Недавно опубликованные данные о влиянии метформина на развитие рака позволяют взглянуть на проблему с оптимизмом. Оказалось, что метформин снижает риск развития некоторых видов рака при СД 2 типа.

Демографические исследования свидетельствуют, что метформин снижает частоту развития рака и смертность от него у больных СД. Для лучшего понимания механизмов действия препарата в отношении противоопухолевой активности метформин должен быть изучен как новый противоопухолевый препарат в комбинации с химиотерапией [32].

Как показало недавно проведенное исследование, прием метформина связан со снижением риска развития некоторых видов рака, в том числе поджелудочной железы. Авторы оценивали влияние метформина на риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа. В исследовании приняло участие 536 пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и 869 пациентов из группы контроля, обследованных с 2006 по 2011 г. Связь между приемом метформина и риском развития рака поджелудочной железы оценивали с помощью метода логистической регрессии, скорректированной методом максимизации апостериорной оценки. Был сделан вывод: использование метформина не связано с риском развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа (скорректированное ОР 1,01 (95% ДИ 0,61–1,68)). В общей популяции ($n = 1405$) с включением лиц без СД в группу контроля риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорциональным длительности СД ($p < 0,001$).

Полученные результаты на основе исследования «случай – контроль» позволили предположить, что применение метформина снижает риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа и не влияет на связь между СД 2 типа и риском развития рака поджелудочной железы [33].

Изучение связи между диабетом и раком поджелудочной железы позволило выработать стратегию их профилактики и раннего выявления.

Большее количество смертей среди всех смертей от гинекологических злокачественных опухолей приходится на рак яичников. Чтобы преодолеть ограничения в применении существующих противораковых препаратов, необходимо использовать другую стратегию лечения. Как показали результаты работы южнокорейских ученых, в отношении многих видов злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, метформин – один из самых применяемых противодиабетических препаратов, поскольку обладает как химиопрофилактической, так и противораковой эффективностью. Он снижает онкозаболеваемость и повышает общую выживаемость. Таким образом, «метаболическое перепрограммирование» раковых и стволовых клеток, управляемые генетические изменения при канцерогенезе и прогрессировании рака также можно рассматривать как терапевтическую мишень для метформина [34].

Целью одной из последних работ американских ученых явилось использование электронных медицинских записей и автоматизированных методов для оценки эффективности применения метформина в отношении снижения смертности от рака. Анализировались данные за 1995–2010 гг. Когорта исследуемых составила 32 415 человек (медицинский центр Университета Вандербильт) и 79 258 человек (клиника Мэйо). Отдельно выделили пациентов с СД 2 типа, а также схемы их лечения. Летальность от всех причин (95% ДИ) оценивалась с использо-

ванием модели пропорционального риска. Эффективность терапии метформином определяли с учетом возраста на момент постановки диагноза, пола, расы, ИМТ, курения, использования инсулина, морфологии рака и неонкологического индекса коморбидности Чарлсона. Среди больных раком (клиника Вандербильт) терапия метформином была ассоциирована с 22%-ным снижением общей смертности по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ОР 0,78 (95% ДИ 0,69–0,88)). У больных СД прием метформина был ассоциирован с 23%-ным улучшением выживаемости по сравнению с пациентами без СД (ОР 0,77 (95% ДИ 0,71–0,85)). Данные исследования продемонстрировали снижение смертности от рака молочной железы, толстой кишки, легких и простаты у пациентов, получавших метформин, что позволило предположить высокий потенциал метформина в качестве химиотерапевтического препарата для пациентов с различными формами рака [35].

Швейцарские ученые подтвердили, что использование метформина связано с уменьшением риска некоторых видов рака головы и шеи. Они провели исследование «случай – контроль» с участием пациентов в возрасте до 90 лет с данным диагнозом с 1995 по 2013 г. Пациенты в парах «случай – контроль» были подобраны по возрасту, полу, ИМТ, статусу курения, употреблению алкоголя и сопутствующим заболеваниям. Окончательные анализы скорректированы по ИМТ, курению и СД. Исследователи подтвердили, что долгосрочное применение метформина снижает риск рака гортани (скорректированное ОР 0,41 (95% ДИ 0,17–1,03)) [36].

Канадские ученые доказали, что СД может повышать риск развития рака, а также быть связан с неблагоприятными исходами онкопроцессов. При этом метформин позволяет снизить риск развития рака, однако его

метформин



Сиофор

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹**

¹ Инструкции по применению препарата Сиофор® От 13.04.2012 и 16.04.2012

² «Russian Pharma Awards 2013» Почетная премия «Выбор врача» Сиофор® 1-е место в номинации «Проверенный бестселлер в лечении диабета»

* В монотерапии

Торговое название: Сиофор®. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность, период грудного вскармливания; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металлический» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б5.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (от 13.04.2012 и 16.04.2012). Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Siof.module_30.10.2012

На правах рекламы

влияние на уровень смертности остается неясным. Авторы изучили информацию в базах данных EMBASE (Evidence Based Medicine) и MEDLINE (MEDlars onLINE) с целью оценки влияния терапии метформином на показатели смертности от рака среди больных СД. Оценивалось ОР при применении метформина для всех причин смерти, в том числе от рака. В метаанализ вошло 21 наблюдательное исследование. Терапия метформином коррелировала со снижением смертности от всех причин (ОР 0,73 (95% ДИ 0,64–0,83)) и специфической смертности, связанной с онкологическими заболеваниями (ОР 0,74 (95% ДИ 0,62–0,88)). Анализ подгрупп показал, в частности, значительное снижение смертности от рака толстой кишки (четыре исследования) (ОР 0,65 (0,56–0,76)). Таким образом, терапия метформином на момент постановки диагноза «рак» может быть связана со снижением риска смерти от рака [37].

Известно, что метформин имеет ряд противопоказаний к применению. Однако результаты, полученные американскими

учеными при анализе баз данных MEDLINE и PubMed с 1950 по 2013 г. (изучены одно рандомизированное контролируемое исследование, один метаанализ, одно исследование «случай – контроль» и три проспективных исследования, представляющих около 150 000 пациентов), показали, что метформин безопасен для больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Частота лактоацидоза является низкой и не превышает таковую у больных СД, принимавших препараты сульфонилмочевины. Кроме того, у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью при приеме метформина снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от всех причин, любого ацидоза и тяжелой инфекции. Авторы опровергли исторически сложившиеся противопоказания в отношении пациентов с нарушениями функции почек и предположили, что риск связанного с метформином лактоацидоза является низким при легкой и умеренной почечной недостаточности и аналогичен риску у пациентов с СД 2 типа, получавших терапию другими сахароснижающими препарата-

ми. Благодаря воздействию метформина на снижение риска микрососудистых и макрососудистых осложнений препарат целесообразно использовать в лечении СД 2 типа как можно дольше, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной тяжести, если, конечно, нет других противопоказаний. Уменьшение дозы препарата необходимо, если скорость клубочковой фильтрации составляет от 30 до 45 мл/мин/1,73 м², а отмена препарата – если скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м² [38].

В заключение надо отметить, что метформин обладает большим количеством полезных эффектов и может безопасно применяться при наличии разных сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2 типа. Результаты современных исследований открывают большие перспективы для дальнейшего использования метформина.

Информация о препаратах может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией. ☺

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 4th Edition, 2009.
2. Дедов И.И., Суницов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России // Сахарный диабет. 2000. № 3. С. 56–58.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-е изд. М., 2013.
4. Мкртумян А.М. Профилактика сахарного диабета типа 2 // Справочник поликлинического врача. 2006. № 3. С. 17–22.
5. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes // Diabetes Metab. 2013. Vol. 39. № 3. P. 179–190.
6. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // Diab. Vasc. Dis. Res. 2008. Vol. 5. № 3. P. 157–167.
7. Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug // Eur. J. Intern. Med. 2013. Vol. 24. № 1. P. 20–26.
8. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // Diab. Vasc. Dis. Res. 2006. Vol. 3. № 3. P. 147–158.
9. De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N. et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 5. P. 1083–1089.
10. Viollet B., Guigas B., Garcia N.S. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // Clin. Sci. (Lond.). 2012. Vol. 122. № 6. P. 253–270.
11. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J. et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies // Cardiovasc. Diabetol. 2014. Vol. 13. № 1. P. 123.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
13. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2014. Vol. 21. № 5. P. 323–329.
14. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Использование метформина (Сиофора) у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину (результаты пилотного 6-месячного исследования) // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 12. С. 44–49.

15. *Tertti K., Laine K., Ekblad U. et al.* The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* 2014.
16. *Heilmaier C., Thielscher C., Ziller M. et al.* Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008-2012 // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014. Vol. 40. № 6. P. 1592-1597.
17. *Marques P., Carvalho M.R., Pinto L., Guerra S.* Metformin safety in the management of gestational diabetes // *Endocr. Pract.* 2014. P. 1-21.
18. *Su D.F., Wang X.Y.* Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 104. № 3. P. 353-357.
19. *Ijäs H., Väärämäki M., Saarela T. et al.* A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months // *BJOG.* 2014.
20. *Vassilatou E.* Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 26. P. 8351-8363.
21. *Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L.* Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 8. № 4. P. 343-349.
22. *Razavizade M., Jamali R., Arj A. et al.* The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial // *Hepat. Mon.* 2013. Vol. 13. № 5. P. e9270.
23. *Mazza A., Fruci B., Garinis G.A. et al.* The role of metformin in the management of NAFLD // *Exp. Diabetes Res.* 2012. 2012:716404.
24. *Tock L., Dâmaso A.R., de Piano A. et al.* Long-term effects of metformin and lifestyle modification on nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents // *J. Obes.* 2010.
25. *Garinis G.A., Fruci B., Mazza A. et al.* Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study // *Int. J. Obes (Lond.).* 2010. Vol. 34. № 8. P. 1255-1264.
26. *Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al.* Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications // *Hum. Reprod. Update.* 2014.
27. *Irfan A., Mughal I.A., Jalali S.* Effect of metformin hydrochloride in correcting hyperinsulinemia and high leptin levels in treatment of infertile polycystic patients // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* 2013. Vol. 25. № 1-2. P. 8-11.
28. *Zheng J., Shan P.F., Gu W.* The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 797-802.
29. *Renato P.* Metformin in women with PCOS, Pros // *Endocrine.* 2014.
30. *Velija-Ašimi Z.* Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 180-185.
31. *Al-Nozha O., Habib F., Mojaddidi M., El-Bab M.F.* Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome // *Pathophysiology.* 2013. Vol. 20. № 2. P. 131-137.
32. *Hajjar J., Habra M.A., Naing A.* Metformin: an old drug with new potential // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2013. Vol. 22. № 12. P. 1511-1517.
33. *Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M.* Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study // *Int. J. Cancer.* 2014.
34. *Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S.* Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer // *Biomed Res. Int.* 2014.
35. *Xu H., Aldrich M.C., Chen Q. et al.* Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2014.
36. *Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M.* Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2014.
37. *Lega I.C., Shah P.S., Margel D. et al.* The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014.
38. *Lu W.R., Defilippi J., Braun A.* Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment // *Ann. Pharmacother.* 2013. Vol. 47. № 11. P. 1488-1497.

Siofor: Pleiotropic Effects in the Real-Life Clinical Setting

L.Yu. Morgunov

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

Contact person: Leonid Yulyevich Morgunov, morgunov.ly@mail.ru

Metformin (Siofor®) is a commonly used oral hypoglycemic agent for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. The article reviews mechanisms of action of metformin including its pleiotropic effects and potential usability of metformin in metabolic syndrome, obesity, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic liver disease and some oncological diseases.

Key words: metformin, type 2 diabetes mellitus, pleiotropic effects



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Городской
консультативно-
диагностический
центр № 1,
Санкт-Петербург

Диабетическая ретинопатия: можно ли предотвратить слепоту?

А.М. Мкртумян¹, Ф.Е. Шадричев²

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

Диабетическая ретинопатия – специфичное позднее сосудистое осложнение сахарного диабета (СД). Данное заболевание является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста. В статье рассмотрены два основных направления предупреждения слепоты: выявление (скрининг) ретинопатии и ее лечение лазерной коагуляцией, а также профилактические мероприятия, направленные на сохранение зрения у больных СД. В основе профилактики развития и прогрессирования диабетической ретинопатии лежит адекватный контроль СД и сопутствующих состояний (артериальной гипертензии и дислипидемии), а также применение фенофибрата. Фенофибрат показан больным СД 2 типа (как с дислипидемией, так и без нарушений липидного обмена) с любой стадией ретинопатии (от фоновой до тяжелой непролиферативной).

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, скрининг, лазерная коагуляция сетчатки, витрэктомия, фенофибрат

Введение

Сахарный диабет (СД) является проблемой здравоохранения во всем мире. По прогнозам эпидемиологов, к 2030 г. численность больных СД превысит 550 млн. В Российской Федерации, по данным государственного регистра, на сегодняшний день насчитывается около 4 млн пациентов с СД. За 15 лет численность больных увеличилась практически в два раза.

Медико-социальная значимость СД обусловлена хроническими осложнениями (преимуществен-

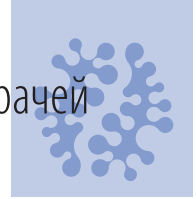
но сосудистыми: нефропатией, ретинопатией, поражением магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей), длительной потерей трудоспособности и смертностью пациентов, которая в два – шесть раз превышает таковую в общей популяции [1]. Очевидно, что вопрос о возможности предотвращения хронических осложнений СД является актуальным не только для современной диабетологии, но и медицинской науки в целом.

Патогенез сосудистых осложнений при сахарном диабете и способы их профилактики

Патогенез сосудистых осложнений изучен, но не до конца. Главная роль отводится гипергликемии. Фундаментальные экспериментальные работы показали, что глюкоза (как химически активное соединение) в высоких концентрациях оказывает патологическое воздействие на внутриклеточную среду органов-мишеней, нарушая их нормальное функционирование [2].

В течение последних 10 лет изучается роль инсулинорезистентности в патогенезе как макрососудистых, так и микрососудистых осложнений СД 2 типа. Так, в ходе популяционного исследования инсулинорезистентность была выявлена у 58% пациентов с артериальной гипертензией, у 84% – с гипертриглицеридемией, у 42% – с гиперхолестеринемией, у 66% – с нарушением толерантности к глюкозе и у 95% – с метаболическим синдромом [3]. Важное значение также придают окислительному стрессу [4], иммунному генезу, генетической предрасположенности [5], эндотелиальной дисфункции. Однако определить, что стало первопричиной инсулинорезистентности, зачастую бывает трудно.

Необходимо помнить, что *гипергликемия* способна влиять на все



звенья патогенеза, в том числе и на развитие окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, активацию полиолового пути утилизации глюкозы.

В исследовании UKPDS в 1998 г. была показана взаимосвязь между риском развития макро- и микрососудистых осложнений у больных СД и степенью нарушения углеводного обмена. Так, повышение уровня HbA1c на 1% сопровождается увеличением риска развития не только микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, нейропатии) на 35%, но и смертельных и несмертельных инфарктов миокарда на 18%, смертельных исходов, связанных с СД, на 25%, общей смертности на 7% [6].

В ряде исследований было доказано, что коррекция гипергликемии и достижение целевых значений гликолизированного гемоглобина (HbA1c) приводят к значительному снижению риска развития микрососудистых осложнений [7]. Например, результаты исследования UKPDS продемонстрировали, что интенсивный контроль гликемии у пациентов СД 2 типа с помощью препаратов сульфонилмочевины или инсулина снижает риск развития диабетической нефропатии и других микрососудистых осложнений, но не макрососудистых [8]. В рандомизированном шестилетнем исследовании было показано, что благодаря интенсивной инсулинотерапии частота развития или прогрессирования диабетической микроангиопатии снизилась по сравнению с таковой на фоне инсулинотерапии в виде одной-двух инъекций в сутки (7,7 против 28%) [9]. Исследование ADVANCE также подтвердило роль интенсивного контроля гликемии в предотвращении микрососудистых осложнений СД 2 типа [10].

Надо отметить, что не все органы и ткани одинаково чувствительны к высокой концентрации глюкозы – только те, которые не имеют механизма регуляции транспорта глюкозы внутрь клетки. К «защищенным» этим механизмом

клеткам относятся клетки эндотелия сосудов, мезангиальные клетки в почечных клубочках, нейроны и шванновские клетки, окружающие периферические нервы. При гипергликемии внутри этих клеток создается высокая концентрация глюкозы, которая вступает в соединение с внутриклеточными структурами, вызывая их повреждение [11].

Хроническая гипергликемия активирует ряд биохимических процессов, в ходе которых образуются конечные необратимые продукты гликирования (КПГ), протеинкиназа С и высокореперивные соединения кислорода, повреждающие сосудистую стенку [12]. Именно поэтому можно предположить, что гипергликемия является первичным фактором поражения эндотелия сосудистой стенки.

КПГ – результат неферментативного гликозилирования внутриклеточных белков, регулирующих транскрипцию генов. КПГ могут диффундировать из клеток в межклеточное пространство, нарушая структуру внеклеточного пространства, внеклеточного матрикса и передачу сигнала от клетки. Они также могут поступать в кровь, связываться с циркулирующими белками (например, альбуминами), присоединяться к клеточным рецепторам КПГ на макрофагах, стимулируя образование цитокинов, факторов роста и других факторов, повреждающих ткани, или к рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток, провоцируя выброс вазоактивных факторов [13].

Наибольшее повреждающее воздействие оказывают реактивные КПГ, изменяющие структуру и метаболизм основных белков, липидов и ДНК. Последствиями необратимого гликозилирования являются изменение структуры и функции базальной мембраны сосудов, активация пролиферативных, воспалительных и склеротических процессов, изменение экспрессии ряда генов и повышение частоты мутаций.

Кроме того, гипергликемия усиливает выработку ферментов,

участвующих в синтезе коллагена, а также задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток отчасти через активизацию окислительных процессов и гликозилирования.

Окислительный стресс при СД может быть следствием повышенного образования реактивных окислителей, снижения активности антиоксидантной системы, нарушения функционирования ферментов, изменения концентрации или процессов при участии глутатиона и ионов металлов переменной валентности.

Повышение гликирования и образования КПГ в совокупности с избытком свободных радикалов вызывает дисфункцию эндотелия, инициируя развитие ангиопатий. КПГ реагируют со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, макрофагов, нейронов, гладкомышечных клеток и др., что способствует усилению локального окислительного стресса и активации ядерного фактора каппа В (NF-κB), являющегося первичным регулятором ответа на окислительный стресс. Это сопровождается экспрессией генов, контролирующих синтез разных белков, и опосредует высвобождение фактора некроза опухоли и интерлейкина 1 (ИЛ-1), которые участвуют в процессах, приводящих не только к изменениям в сосудистой стенке, но и к дефициту секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности.

В последние годы все больше внимания уделяется роли *эндотелиальных клеток*, выстилающих сосудистое русло, в развитии органной патологии. Клетки эндотелия являются первым барьером между циркулирующей кровью и тканями, с помощью которого регулируется проникновение жидкости и растворенных в ней веществ, макромолекул, клеточных элементов и лекарств из крови в прилежащую ткань [14].

Однако более вероятно представляется мнение, что патогенез микрососудистых осложнений един и связан с воздействием гипергликемии на основную клет-

эндотелиальные клетки



ку-мишень – эндотелий сосудов. Высокая восприимчивость сосудов к воздействию гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми. Именно поэтому глюкоза беспрепятственно проникает в эндотелий сосудов, вызывая их дисфункцию.

Нарушение функционального состояния эндотелия сосудов можно диагностировать по биохимическим и функциональным маркерам. К биохимическим маркерам поврежденного эндотелия относится повышение концентрации в крови биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием или экспрессируемых на его поверхности. Наиболее значимыми считаются фактор Виллебранда, эндотелин 1, молекулы адгезии, тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин, фибронектин.

Функциональным маркером поврежденного эндотелия является нарушение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов, сохранность которой обеспечивается секрецией сосудорасширяющей молекулы NO. Именно этой молекуле принадлежит роль модератора основных функций эндотелия: регуляция активности и последовательности запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. NO не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови. Соединение обладает также антиагрегантными свойствами. Таким образом, NO – базовый фактор антиатерогенеза. NO-продуцирующая функция эндотелия наиболее ранима из-за нестабильности молекулы NO, являющейся по своей природе свободным радикалом. В результате благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется и уступает токсическому атерогенному действию других факторов поврежденного эндотелия.

Беспрепятственное проникновение глюкозы в эндотелиальные

клетки нарушает сбалансированную выработку эндотелием вазоактивных веществ, факторов свертывающей системы крови, факторов роста и пролиферацию. В результате нарушается внутриорганный и тканевая гемодинамика, активируются тромбообразование, пролиферация сосудов и гладкомышечных клеток. Восстановление функции эндотелиальных клеток возможно только при устранении патологического фактора, вызвавшего дисфункцию эндотелия.

Развитие диабетической микроангиопатии обусловлено в первую очередь воздействием разных факторов роста и цитокинов. Наиболее изученными из них являются трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета), фактор роста соединительной ткани (CTGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста пигментного эпителия (PEGF) [15]. VEGF – главный фактор ангиогенеза. Он синтезируется преимущественно подоцитами; гипергликемия увеличивает его продукцию. Этот фактор роста способен повышать проницаемость капилляров, его гиперпродукция может вносить вклад в развитие неоваскуляризации [16, 17]. VEGF повышает синтез коллагена типа IV в подоцитах и усиливает пролиферацию мезангиальных клеток.

PEGF – мощный ингибитор ангиогенеза. Снижение уровня этого фактора ассоциируется с развитием ретинопатии. В условиях *in vitro* показано, что секреция PEGF значительно снижается при гипергликемии. PEGF блокирует повышенную экспрессию трансформирующего фактора роста и фибронектина, индуцируемую гипергликемией.

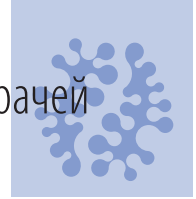
По данным Национального исследования здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена. У таких пациентов определенные нарушения липидного обмена сохраняются и после

коррекции показателей глюкозы крови. Эти нарушения получили название «диабетическая дислипидемия». К диабетической дислипидемии относят гипертриглицеридемию, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Эти метаболические изменения сопровождаются развитием системного воспаления, окислительного стресса, что в совокупности приводит к нарушению функции эндотелия сосудов и, как следствие, развитию воспаления непосредственно в стенке сосудов [18].

Установлено, что атерогенные ЛПНП являются классом атерогенных липопротеинов плазмы крови, наиболее подверженных свободнорадикальному окислению. В результате окисления изменяется структура частицы ЛПНП. Измененные ЛПНП стимулируют продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1) в мезангиоцитах. Это способствует притоку в мезангий моноцитов и макрофагов, которые захватывают большое количество измененных липопротеинов и превращаются в пенистые клетки. Моноциты и макрофаги также способны вырабатывать молекулы MCP-1. Данный белок стимулирует продукцию молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), ИЛ-6 и цитокинов [19].

Образующиеся в результате хронической гипергликемии свободные радикалы, которые являются высокореактивными соединениями, связываются с молекулами липидов и приводят к раннему развитию атеросклероза.

Поскольку гипергликемия является главным патогенетическим фактором развития и прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, жесткий контроль уровня глюкозы в крови рассматривается как закономерный способ профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений. Помимо этого доказанным методом профилактики прогрессирования со-



судистых осложнений является оптимальная коррекция метаболических нарушений.

Диабетическая ретинопатия: диагностика, профилактика и лечение

Диабетическая ретинопатия – специфичное позднее сосудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно: от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и соединительной ткани [20].

Данное заболевание является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста. У больных СД ретинопатия развивается в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

Снижение зрения происходит в основном из-за поражения центральной зоны глазного дна (макулярной области): отека, резкого нарушения кровотока (вплоть до полного отсутствия перфузии капилляров) и тракционной деформации сетчатки в результате разрастания и сокращения фиброзной ткани. Полная потеря зрения связана, как правило, с развитием пролиферативного процесса: кровоизлиянием в стекловидное тело, отслойкой сетчатки и развитием неоваскулярной глаукомы, возникающей вследствие блокирования новообразованными сосудами оттока внутриглазной жидкости и приводящей к неконтролируемому повышению внутриглазного давления. Следует учитывать, что даже далеко зашедший процесс, в подавляющем большинстве случаев при отсутствии лечения приводящий к слепоте, может протекать бессимптомно – пациенты не догадываются об осложнении вплоть до значительного снижения зрения, которое на этих стадиях часто необратимо. Проблема предотвращения слепоты при СД во многом носит организационный характер. Ее решение требует:

✓ четкого взаимодействия врачей разных специальностей при ведении больных;

✓ своевременного направления пациента к офтальмологу;

✓ адекватного офтальмологического обследования;

✓ оценки степени риска прогрессирования и снижения остроты зрения (при наличии диабетической ретинопатии и макулярного отека);

✓ своевременного начала лечения. В основе патогенеза диабетической ретинопатии лежит ишемия, развивающаяся из-за окклюзии сосудов сетчатки. Причина нарушения перфузии сетчатки – поражение эндотелия сосудов (эндотелиальный стресс), возникающее вследствие резкого усиления ретинального кровотока в условиях гипергликемии и приводящее к образованию тромбов в капиллярном русле. Открытие шунтов в ответ на значительное снижение кровоснабжения лишь усугубляет ситуацию, поскольку перераспределяет кровоток в обход неперфузируемой сетчатки. Повреждение эндотелия, усиление агрегации тромбоцитов и активация факторов коагуляции способствуют окклюзии капилляров. Важная роль в этом процессе принадлежит свободным радикалам, которые оказывают негативное воздействие на эндотелиальные клетки. Свободные радикалы – активные окислители, продукты нормального метаболизма. При СД их выработка резко повышается. Свободные радикалы денатурируют белки, вызывая их агрегацию, и окисляют липиды с формированием липидных пероксидов, участвующих в различных процессах, в том числе метаболизме арахидоновой кислоты, усиливая агрегацию тромбоцитов.

Увеличение площади ишемии повышает экспрессию VEGF. Выработка VEGF выше критического уровня приводит к развитию основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки – макулярного отека и неоваскуляризации [15, 21, 22].

Надо отметить, что нормальное функционирование сетчатки обеспечивается в значительной степени полноценностью гематоретиналь-

ных барьеров. Стенка капилляров сетчатки представляет собой внутренний гематоретинальный барьер, который регулирует метаболический обмен между кровью и сетчаткой и поддерживает сетчатку в дегидратированном и прозрачном состоянии. Воздействуя на эндотелиальные белки плотных межклеточных контактов, VEGF увеличивает сосудистую проницаемость. Это в свою очередь усиливает экссудацию и накопление внеклеточной жидкости и белков в ткани сетчатки. Жидкость, которая проходит через стенку капилляров, в норме должна реабсорбироваться пигментным эпителием (наружный гематоретинальный барьер) и соседними капиллярами сетчатки. Когда диффузия превышает потенциальные возможности пигментного эпителия и капилляров к реабсорбции жидкости, возникают клинические признаки макулярного отека.

Изменения во внеклеточном матриксе, обеспечивающие миграцию эндотелиальных клеток, повышенная экспрессия VEGF, разрушение контактов между эндотелиальными клетками способствуют появлению новообразованных сосудов, которые растут по задней поверхности стекловидного тела. Стенка новообразованного сосуда неполноценна, что приводит к выходу за его пределы как компонентов плазмы, так и цельной крови. Это стимулирует разрастание соединительной ткани в зонах неоваскуляризации. Поскольку соединительная ткань всегда стремится к сокращению, а адгезия фиброваскулярного конгломерата к задней поверхности стекловидного тела очень плотная, развивается отслойка стекловидного тела. Как правило, в этот момент происходит разрыв новообразованного сосуда с развитием преретинальных (перед поверхностью сетчатки) или витреальных (в полость стекловидного тела) кровоизлияний. Рецидивирующие кровоизлияния и происходящее вследствие этого рубцевание задних отделов стекловидного тела ведут к образованию патологических витрео-

эндокринология



ретиальных срощений, которые могут вызвать тракционную отслойку сетчатки [23].

Распространенность диабетической ретинопатии и макулярного отека достаточно высока. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге в 2003–2005 гг. (4989 пациентов с СД 1 типа и 2241 пациент с СД 2 типа, получавший инсулинотерапию), ретинопатия выявлялась в 65,4 и 83,9% случаев соответственно. Частота клинически значимого макулярного отека составила 7,4% среди больных СД 1 типа и 30,3% среди больных СД 2 типа. Более чем в половине случаев клинически значимый макулярный отек выявлялся на обоих глазах (у 57,3% пациентов с СД 1 типа и 66% пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии).

У больных СД 1 типа наиболее распространенными были следующие стадии ретинопатии: непролиферативная диабетическая ретинопатия – у 46,6% больных, пролиферативная диабетическая ретинопатия – у 14,2%. Причем в 5,5% случаев была диагностирована тяжелая форма пролиферативной диабетической ретинопатии (высокого риска значительного снижения зрения), а в 2,3% – далеко зашедшая. В группе СД 2 типа непролиферативная диабетическая ретинопатия была диагностирована у 53,6% пациентов, пролиферативная диабетическая ретинопатия – у 20,9%. При этом тяжелая ее форма отмечена у 9,7% больных, далеко зашедшая – у 4,1% [24].

В настоящее время выделяют два основных направления предупреждения слепоты: выявление (скрининг) ретинопатии и ее лечение с помощью лазерной коагуляции.

Скрининг – диагностическая процедура, проводимая у всех пациентов группы риска с целью выявления поражений, требующих дополнительного обследования и лечения [25]. К сожалению, даже в тех странах, где программы динамического наблюдения

за больными СД существуют уже давно, менее половины пациентов, нуждающихся в офтальмологическом осмотре, обращаются за консультацией, а менее половины обратившихся получают адекватное офтальмологическое обследование [26]. Основной методикой скрининга диабетической ретинопатии в европейских странах является стандартная фотография сетчатки (в России – биомикроскопия глазного дна с использованием асферических линз).

Дополнительными методами обследования считаются оптическая когерентная томография и флюоресцентная ангиография. С их помощью можно выявить патологические изменения, неразличимые при биомикроскопии. Оптическая когерентная томография позволяет оценить толщину и топографию различных слоев сетчатки в центральной (макулярной) области. Она дает информацию о степени выраженности и характере макулярного отека. Процедура безопасна для пациента, поскольку в ее основе лежит принцип интерферометрии.

Флюоресцентная ангиография основана на явлении флюоресценции – свечении введенного в кровяное русло вещества (натриевой соли флюоресцеина) в ответ на световое воздействие. Для проведения флюоресцентной ангиографии используются аппараты, предназначенные для фотографирования глазного дна (ретиальные камеры или ангиографы).

Основной метод лечения клинически значимых проявлений диабетической ретинопатии в настоящее время – лазерная коагуляция сетчатки. Это подтверждается данными многочисленных исследований (отечественных и зарубежных). Именно информация о высокой эффективности лазеркоагуляции сетчатки как средства предупреждения потери зрения стала причиной разработки скрининговых программ для выявления диабетической ретинопатии [25, 27].

В 1968 г. L. Aiello и соавт. сообщили о первых результатах лечения пролиферативной диабетической ретинопатии с помощью коагуляции. При разработке этой методики авторы учитывали собственные наблюдения за больными СД, у которых кроме диабетических изменений были выявлены изменения, связанные с миопией высокой степени и хориоретинальной дистрофией. Было отмечено, что после процедуры пролиферация, как правило, не развивается, а диабетическая ретинопатия протекает в более легкой форме. Исследователи предположили, что при подобных изменениях потребность сетчатки в кислороде и активность ретиальных обменных процессов снижаются. В таких условиях продукция ростовых факторов недостаточна для запуска механизма пролиферации [28].

Примерно в это же время G. Meyer-Schwickerath и соавт. показали, что лазерная коагуляция микроаневризм, расположенных в центре колец «твердых» экссудатов, также дает положительный эффект [29]. Последующие работы подтвердили эффективность лазерного воздействия на кольца «твердых» экссудатов: исчезали экссудаты в зоне воздействия (несмотря на то, что методика лазеркоагуляции была различна). В 1976 г. H. Schatz и соавт. сообщили о первых результатах перифовеолярной лазерной коагуляции сетчатки в виде решетки [30]. Высокая эффективность данного вида лазерной коагуляции отмечена и в работах G.W. Blankenship и соавт. [31, 32].

Однако только после проведения широкомасштабных исследований, выполненных группой по изучению диабетической ретинопатии (DRS – Diabetic Retinopathy Study) и группой по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), метод получил мировое признание [33–36]. В ходе этих работ была не только доказана эффективность данного метода лечения, но и сформулированы показания для лазерной



коагуляции. Так, лазерное лечение на 50% уменьшило риск снижения остроты зрения при макулярном отеке и на 87% – риск развития пролиферативной диабетической ретинопатии.

Лазерная коагуляция при диабетическом поражении сетчатки направлена на выключение зон ретинальной ишемии, подавление неоваскуляризации и облитерацию сосудов с повышенной проницаемостью, а также на образование хориоретинальных сращений, которые снижают риск тракционной отслойки.

Принцип лазерной коагуляции сетчатки заключается в том, что при точно дозированном облучении энергия поглощается ретинальными структурами. Выделяющееся при этом тепло приводит к повышению температуры и образованию локальных участков ожога с последующим воспалением, которые через несколько дней превращаются в ограниченные участки рубцевания.

В последнее время широкое применение в мировой офтальмологической практике получили интравитреальные инъекции кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза. Интравитреальные инъекции значительно повышают шансы сохранить зрение у больных с диабетической ретинопатией и макулярным отеком, но, к сожалению, их нельзя рассматривать в качестве изолированной терапии [37, 38].

Витреальная хирургия показана при пролиферативной диабетической ретинопатии с массивными, длительно не рассасывающимися кровоизлияниями в стекловидное тело (более трех месяцев), фиброзными изменениями стекловидного тела, при витреоретинальных тракциях и отслойке сетчатки. Последнее время витрэктомия активно используется для лечения диабетического макулярного отека, резистентного к лазерной коагуляции, в сочетании с интравитреальными введениями ингибиторов VEGF и кортикостероидов. Однако, несмотря на эффектив-

ность этих методов лечения, все они сопровождаются различными (часто значительными) побочными эффектами.

Поскольку механизм возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии сложен и многообразен, профилактические мероприятия, направленные на сохранение зрения у больных диабетом, должны влиять на разные факторы патогенеза. Основным способом профилактики диабетических поражений сетчатки по-прежнему остается максимально стабильная компенсация СД: нормализация уровня гликемии (достижение целевых значений HbA1c) и артериального давления, коррекция дислипидемии.

Так, по данным исследования DCCT, снижение уровня HbA1c на 2% у пациентов с СД 1 типа позволяет снизить риск прогрессирования ретинопатии на 63%, развития пролиферативной ретинопатии на 47%, макулярного отека на 26%, потребность в лазерном лечении на 51% [7, 39].

В исследовании UKPDS снижение уровня HbA1c на 1% у пациентов с СД 2 типа позволило снизить потребность в лазерном лечении на 29%, в удалении катаракты на 24%, риск прогрессирования ретинопатии на 17%, кровоизлияний в стекловидное тело на 23%, слепоты на один глаз на 16% [8, 40].

Однако быстрое снижение уровня глюкозы крови может привести к развитию транзиторной ретинопатии. Этот необычный клинический феномен встречается у пациентов с ранее выраженной декомпенсацией СД после интенсификации инсулинотерапии у больных СД 1 типа, перевода больных СД 2 типа на инсулинотерапию, постановки инсулиновой помпы, трансплантации поджелудочной железы. К развитию транзиторной диабетической ретинопатии может привести значительное ухудшение состояния сетчатки во время беременности (когда пациентки чаще (интенсивнее)

стремятся улучшить компенсацию диабета). Скорее всего, это связано с тем, что в условиях гипергликемии происходит значительное усиление ретинального кровотока. Резкое снижение уровня глюкозы в крови приводит к замедлению кровотока, что при наличии грубых структурных изменений ретинальных сосудов усиливает ишемизацию сетчатки (транзиторная ретинопатия характеризуется появлением большого количества «мягких» эксудатов и ретинальных геморрагий). Причина этого, возможно, кроется в связанном с гипергликемией повышенном синтезе сосудорасширяющих простагландинов, поддерживающих перфузию сетчатки даже тогда, когда имеются значительные изменения капилляров. Можно предположить, что при хорошей компенсации диабета синтез сосудорасширяющих простагландинов снижается, а следовательно, уменьшается стимул для усиленного кровотока через сохранившиеся капилляры, что приводит к ишемии, за которой (крайне редко) могут последовать пролиферативные изменения.

В течение ряда лет проводились исследования эффективности препаратов разных фармакологических групп в отношении прогноза диабетической ретинопатии. Поскольку убедительных результатов получено не было, считалось, что лекарственных препаратов, способных предупредить развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии, не существует, и при разработке скрининговых стратегий не должны рассматриваться никакие другие лечебные воздействия, кроме лазерной коагуляции сетчатки [26].

Ситуация кардинально изменилась после проведения двух крупномасштабных программ – FIELD и ACCORD-EYE [41, 42] с применением фенофибратов.

Фенофибрат является агонистом альфа-рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR-альфа). Он исполь-

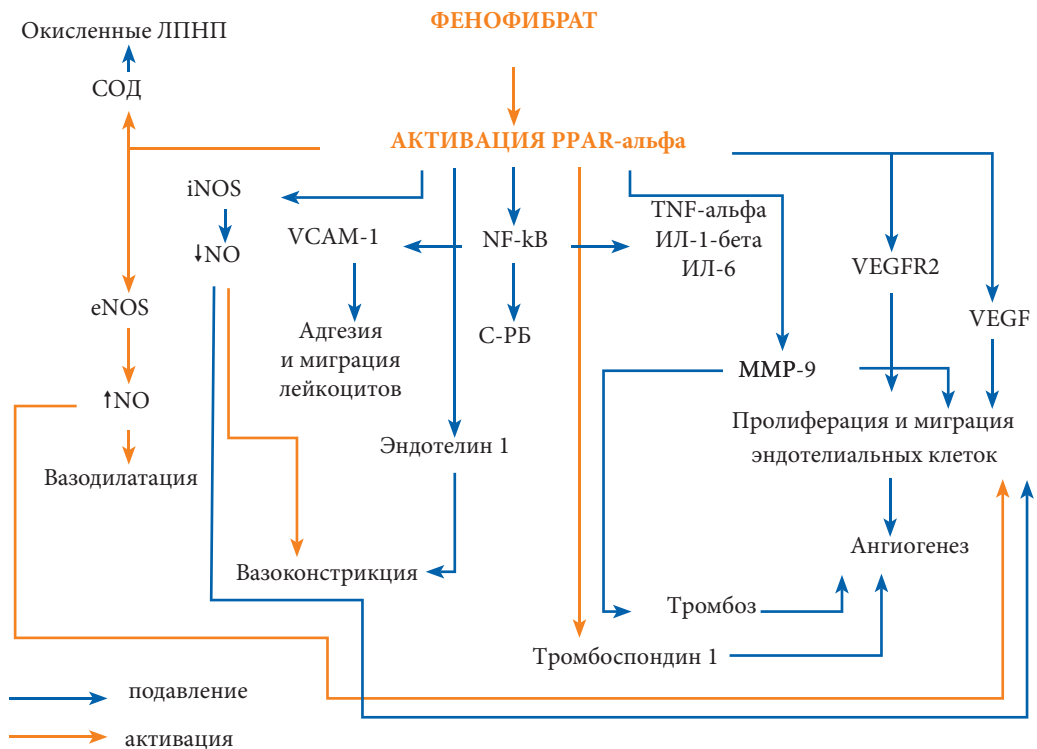
эндокринология



зуюется в качестве гиполипидемического препарата, оказывающего в разной степени положительное влияние на все составляющие липидного профиля: снижает уровень триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности и повышает содержание ЛПВП. Помимо гиполипидемического эффекта фенофибровая кислота оказывает благоприятное влияние на микрососудистое русло, в том числе на ретинальные сосуды. Наличие других положительных терапевтических эффектов, которые нельзя объяснить только гиполипидемическим действием, обуславливает повышенный интерес к этой группе препаратов и их механизму действия (рисунок). В исследовании FIELD (9795 пациентов с СД 2 типа) оценивалась возможность применения фено-

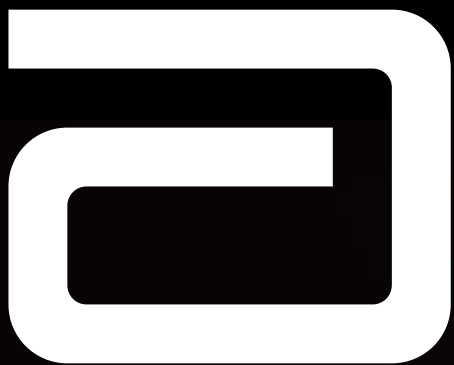
фибрата для профилактики прогрессирования поражений глазного дна диабетического генеза и снижения потребности в лазерном лечении. Лечение фенофибратом позволило снизить на 31% потребность в лазерной коагуляции сетчатки и на 79% частоту прогрессирования диабетической ретинопатии. При этом положительные эффекты фенофибровой кислоты наблюдались независимо от степени гликемического контроля, уровня липидов крови и показателей артериального давления. Исследование ACCORD-EYE (1593 пациента с СД 2 типа) оценивало риск развития и прогрессирования диабетических изменений сетчатки в зависимости от эффективности гликемического контроля, контроля артериального давления и комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином

против терапии симвастатином в комбинации с плацебо. Применение фенофибровой кислоты снизило частоту прогрессирования диабетической ретинопатии на 40%. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании ACCORD-EYE прогрессирование определялось по более жестким критериям: увеличение уровня ретинопатии на три шага и более по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – исследование по раннему лечению диабетической ретинопатии), в то время как в исследовании FIELD – на два шага и более. Пациенты, принимавшие участие в ACCORD-EYE, имели худшие показатели в отношении длительности СД (10 лет против 5 лет) и уровня HbA1c (8,2 против 6,9%). Жесткий контроль гликемии (HbA1c менее 6,0% против HbA1c от 7,0 до 7,9%) привел к снижению прогрессива-



Примечание. СОД – супероксиддисмутаза, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, iNOS – индуцированная NO-синтаза, VCAM-1 – сосудистая клеточная молекула адгезии 1-го типа, С-РБ – С-реактивный белок, MMP-9 – матричная металлопротеаза, TNF-альфа – фактор некроза опухоли альфа, VEGFR2 – VEGF рецептор 2-го типа.

Рисунок. Механизм действия фенофибрата



ТРАЙКОР 145 мг
ФЕНОФИБРАТ



RUTRI130485, 08.11.2013

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1

Тел.: (495) 258-42-80, факс: (495) 258-42-81



ния ретинопатии только на 33%. При этом увеличилось количество случаев смертельных гипогликемий и сердечно-сосудистых смертей.

Таким образом, фенофибрат в настоящее время является единственным терапевтическим средством, доказавшим высокую эффективность в предотвращении прогрессирования диабетической ретинопатии и макулярного отека.

Фенофибрат показан больным СД 2 типа (как с дислипидемией, так и без нарушений липидного обмена) с любой стадией ретинопатии (от фоновой до тяжелой непролиферативной).

Заключение

Медико-социальная значимость СД обусловлена хроническими осложнениями, преимущественно сосудистыми. Одним из самых серьезных проявлений диабетической микроангиопатии является поражение сетчатки – ретинопатия.

В арсенале современной офтальмологии имеются достаточно эффективные методы лечения диабетической ретинопатии и макулярного отека – лазерная коагуляция сетчатки и витрэктомия, позволяющие (при своевременном выполнении) на длительный срок сохранить зрение пациенту.

Однако эти методы воздействия обладают серьезными побочными эффектами.

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза и кортикостероидов в подавляющем большинстве случаев должно сочетаться с лазерной коагуляцией сетчатки или витрэктомией.

Основными способами профилактики развития и прогрессирования диабетической ретинопатии являются компенсация СД и сопутствующих состояний (то есть нормализация уровня гликемии и артериального давления, коррекция дислипидемии) и прием фенофибрата. ☼

Литература

1. *Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. Suppl. 2. P. S14–S21.
2. *Brownlee M., Cerami A., Vlassara H.* Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 318. № 20. P. 1315–1321.
3. *Bonora E., Kiechl S., Willeit J. et al.* Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study // *Diabetes*. 1998. Vol. 47. № 10. P. 1643–1649.
4. *Catherwood M.A., Powell L.A., Anderson P. et al.* Glucose-induced oxidative stress in mesangial cells // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 2. P. 599–608.
5. *Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 1984. Vol. 91. № 12. P. 1464–1474.
6. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. American Diabetes Association // *Clin. Diabetes*. 1999. Vol. 17. № 1. P. 5–12.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
8. 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.
9. *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.
10. *ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
11. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
12. *Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9206. P. 773–778.
13. *Giardino I., Edelstein D., Brownlee M.* Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. № 1. P. 110–117.
14. *Koh K.K.* Endothelial dysfunctions and vascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 976–977.
15. *Chiarelli F., Santilli F., Mohn A.* Role of growth factors in the development of diabetic complications // *Horm. Res.* 2000. Vol. 53. № 2. P. 53–67.
16. *Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M.* Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis // *Am. J. Pathol.* 1995. Vol. 146. № 5. P. 1029–1039.
17. *Aiello L.P.* Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies // *Ophthalmic. Res.* 1997. Vol. 29. № 5. P. 354–362.
18. *Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M.* Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. № 2. P. 1–8.
19. *Шестакова М.В., Кочемасова Т.В., Горельщикова В.А.* Роль молекул адгезии (ICAM-1 и J-селектин) в развитии диабетических микроангиопатий // *Терапевтический архив*. 2002. Т. 74. № 6. С. 24–27.
20. *Шадринцев Ф.Е.* Диабетическая ретинопатия. Современные подходы к ведению пациентов // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 12. С. 48–55.
21. *Haller J.A., Schachat A.P.* Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema //



- Advanced Studies in Ophthalmology. 2007. Vol. 4. № 7. P. 178–190.
22. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Красавина М.И., Григорьева Н.Н. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 4. С. 59–69.
 23. Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм // Фарматека. 2012. № 16. С. 104–111.
 24. Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н. и др. Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки у больных сахарным диабетом (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге) // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 4. С. 13–18.
 25. American Diabetes Association. Screening for diabetic retinopathy // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. P. 28–30.
 26. Diabetic eye disease / Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group // WHO Technical Report Series. 1994. № 844. P. 49–55.
 27. Prevention of blindness from diabetes mellitus // Report of a WHO consultation in Geneva 9–11 November 2005. Switzerland. 2005.
 28. Aiello L., Beetham W., Marios C.B. et al. Ruby laser photocoagulation in treatment of proliferative diabetic retinopathy: preliminary report // Symposium on treatment of diabetic retinopathy / eds. M. Goldberg, S. Fine. Washington DC, USDHEW Pub. № 1890. 1968. P. 437–463.
 29. Meyer-Schwickerath R.E., Schott K. Diabetic retinopathy and photocoagulation // Am. J. Ophthalmol. 1968. Vol. 66. № 4. P. 597–603.
 30. Patz A. Cystoid maculopathy in diabetics // Arch. Ophthalmol. 1976. Vol. 94. № 5. P. 761–768.
 31. Blankenship G.W. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study // Ophthalmology. 1979. Vol. 86. № 1. P. 69–78.
 32. Whitelocke R.A., Kearns M., Blach R.K., Hamilton A.M. The diabetic maculopathies // Trans. Ophthalmol. Soc. U. K. 1979. Vol. 99. № 2. P. 314–320.
 33. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch. Ophthalmol. 1985. Vol. 103. № 12. P. 1796–1806.
 34. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1987. Vol. 94. P. 761–774.
 35. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report number 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings // Ophthalmology. 1981. Vol. 88. P. 583–600.
 36. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. Suppl. P. 766–785.
 37. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. 2011. Т. 4. № 1. С. 83–93.
 38. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Применение кортикостероидов в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. 2011. Т. 4. № 2. С. 76–88.
 39. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // Diabetes. 1995. Vol. 44. № 8. P. 968–983.
 40. Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis // Diabetologia. 2001. Vol. 44. № 2. P. 156–163.
 41. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9600. P. 1687–1697.
 42. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew E.Y. et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 3. P. 233–244.

Diabetic Retinopathy: Is Prevention of Blindness Possible?

A.M. Mkrtumyan¹, F.Ye. Shadrachev²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

² Municipal Referral and Diagnostic Center No. 1, Saint-Petersburg

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

Diabetic retinopathy is a specific late vascular complication of diabetes mellitus (DM). The article discusses two main directions in the prevention of blindness: diagnosis (screening) and treatment (laser coagulation) of retinopathy, as well as preventive measures focused on maintaining of vision in diabetic patients. Basic measures for the prevention of diabetic retinopathy emergence and progression include achieving good control of diabetes, arterial hypertension and dyslipidemia as well as administration of fenofibrate. Fenofibrate is indicated for treatment of type 2 diabetes (with or without dyslipidemia) in patients with any stage of retinopathy (from background to severe non-proliferative retinopathy).

Key words: diabetic retinopathy, screening, laser coagulation of the retina, vitrectomy, fenofibrate



Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению

Ж.Е. Белая

Адрес для переписки: Жанна Евгеньевна Белая, jannabelaya@gmail.com

Потеря мышечной ткани с возрастом и вследствие некоторых серьезных заболеваний значительно снижает функциональные возможности человека, повышает риск падений и, как следствие, травм и переломов, определяет необходимость постороннего ухода. В статье представлены современные рекомендации по диагностике саркопении, определению степени тяжести потери мышечной ткани, подходы к терапии саркопении и перспективные разработки, рассмотрены препараты витамина D: химическая структура колекальциферола, альфакальцидола и кальцитриола, их биологические возможности, эффективность для повышения функциональных возможностей пожилых людей и снижения риска падений.

Ключевые слова: саркопения, падение, перелом, препараты витамина D

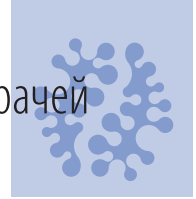
Саркопения – дегенеративная потеря мускулатуры (в среднем 0,5–1% каждый год после 25–30 лет), ухудшение качества мышечных волокон и снижение силы сокращения мышц. Саркопения наряду с остеопорозом является причиной немощности пожилых людей и потери ими независимости [1]. Снижение мышечной массы и связанной с этим способности

к ежедневному самообслуживанию наблюдается у 4% мужчин и 3% женщин в возрасте 70–75 лет и до 16% среди мужчин и 13% среди женщин старше 85 лет [2]. Однако в первую очередь саркопения приводит к ухудшению функциональных возможностей быстрых мышечных волокон, отвечающих за сохранение равновесия при изменении положения центра тяжести,

что в свою очередь увеличивает риск самопроизвольных падений: у пожилых людей через каждые 10 лет частота падений увеличивается на 10% [3]. Падения становятся причиной серьезных повреждений в 10–15% случаев [4], переломов в 5% случаев [4, 5]. При этом 5,3% всех госпитализаций и 90% переломов проксимального отдела бедра обусловлены падениями с высоты собственного роста [6, 7]. Среди факторов риска внепозвоночных переломов падения более значимы, чем снижение минеральной плотности костной ткани [8–10].

Патогенетические аспекты целого ряда заболеваний, связанных с возрастом (атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, деменция), изучаются давно, в то время как причины потери мышечной массы стали исследовать совсем недавно.

В связи с этим нами проанализированы причины и ключевые механизмы развития саркопении, подходы к диагностике этого состояния и способы немедикаментозной и медикаментозной коррекции.



Этиология саркопении

В подавляющем большинстве случаев саркопении связана со старением организма, поэтому чаще выявляется у пожилых людей. Однако это состояние встречается и у молодых пациентов.

Классификация потери мышечной ткани предполагает выделение первичной и вторичной саркопении, последняя подразделяется на формы в зависимости от первоначальной причины заболевания [11]. Этиологическая классификация саркопении представлена в таблице.

Первичная саркопении обусловлена рядом факторов [11–13]:

- гормональной перестройкой. Она связана со снижением содержания половых гормонов, уровня соматотропного гормона, относительным увеличением содержания свободного кортизола, нарушением нормального циркадного ритма кортизола, снижением содержания витамина D и D-гормона и уменьшением количества/ухудшением чувствительности рецепторов к D-гормону;
- активизацией процессов апоптоза, митохондриальной дисфункцией, определяющей процессы старения клетки, дифференцировкой мезенхимальной стволовой клетки в адипоцит. В ряде случаев уменьшение мышечной массы происходит без уменьшения массы тела вследствие замещения мышечной ткани жировой;

- дегенерацией нервной системы, ухудшением иннервации мышечных волокон и денервацией.

В случае первичной саркопении процесс носит необратимый, прогрессирующий характер. Поэтому именно данная когорта пациентов нуждается в грамотной диагностике и разработке способов лечения. При вторичных формах саркопении, как правило, отмечается один значимый этиологический фактор (таблица). Так, у пациентов, страдавших эндогенным гиперкортицизмом в 25–30-летнем возрасте, наблюдается значимое снижение функциональных возможностей и повышение риска переломов [14, 15]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев эти процессы имеют полное или частичное обратное развитие после достижения ремиссии заболевания [16].

Диагностическая концепция саркопении

Термин «саркопении» для обозначения феномена потери мышечной массы с возрастом впервые был предложен в 1997 г. [17], диагностическая концепция заболевания – в 1998-м [18]. Саркопенией считалось снижение тощей массы на два стандартных отклонения, измеренных при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA), по отношению к молодому здоровому взрослому человеку соответствующего пола.

Такой подход имел целый ряд преимуществ. Определение было понятно большинству врачей, демонстрировало высокие прогностические возможности для негативного исхода, а диагностика могла проводиться в ходе обследования на исключение остеопороза.

В 2010 г. концепция саркопении была пересмотрена. Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма предложила определять саркопению при снижении мышечной массы более двух стандартных отклонений по сравнению с молодыми здоровыми лицами того же пола и этнической принадлежности. Кроме того, снижение мышечной массы должно было сочетаться со снижением скорости ходьбы человека (менее 0,8 м/с при четырехметровом тесте) [19].

Расширяя это понятие, Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей предложила выделять стадии саркопении [11]:

- ✓ первую (прекахексия) – снижение мышечной массы;
- ✓ вторую – снижение мышечной массы и мышечной силы или функциональных возможностей;
- ✓ третью (тяжелая форма) – снижение всех трех параметров.

Силу мышц сегодня оценивают при выполнении теста на силу сжатия динамометра, подъема со стула или из положения при-

Таблица. Этиологическая классификация саркопении [11]

Формы саркопении	Причина заболевания
<i>Первичная</i>	
Саркопения, связанная с возрастом	Возрастные изменения
<i>Вторичная</i>	
Саркопения, связанная с образом жизни	Длительная иммобилизация (постельный режим, крайне ограниченная подвижность), пребывание в условиях отсутствия гравитации
Саркопения, обусловленная заболеваниями	Терминальные стадии недостаточности различных органов (сердца, легких, печени, почек, головного мозга), воспалительные, онкологические и эндокринные заболевания
Саркопения, обусловленная дефицитом питания	Неадекватное потребление энергии и/или белковых продуктов вследствие мальабсорбции, тяжелых заболеваний кишечника, анорексии

эндокринология



седания и определении пикового респираторного объема (межреберные мышцы). Существует линейная зависимость между силой сжатия и силой мышц нижних конечностей, а также моментом силы разгибателя коленей и размером поперечного сечения икроножных мышц [20]. Сила сжатия кисти в проспективных наблюдениях коррелировала с частотой инвалидизации и невозможностью выполнять привычную домашнюю работу (возможность прожить отдельно) [21]. Таким образом, стандартизованное исследование силы сжатия динамометра является альтернативой сложных тестов для измерения силы мышц нижних конечностей. Определение пикового респираторного объема у пациентов без первичной легочной патологии позволяет оценить силу мышц, участвующих в акте дыхания. Это сравнительно простой, но пока не доступный многим метод.

Тесты для оценки функциональных возможностей (короткий набор тестов функциональных возможностей, тест для определения скорости ходьбы, шестиминутный тест ходьбы и тест ходьбы по лестнице) ввиду сложности проведения и интерпретации используются только в клинических исследованиях [22]. В рутинной практике для оценки функциональных возможностей применяют тест оценки скорости ходьбы на 4 м.

В Европейском консенсусе по диагностике саркопении предложен алгоритм выявления пациентов с таким заболеванием. Отмечено, что исследование должны проходить пациенты старше 65 лет (или с факторами риска развития саркопении). Сначала оценивается скорость ходьбы (время прохождения 4 м). При скорости ходьбы более 0,8 м/с предлагается измерить силу сжатия динамометра. В случае нормальных показателей проводить исследование мышечной массы не надо. При скорости ходьбы менее 0,8 м/с или неадекватной силе сжатия динамометра необходимо исследовать мышеч-

ную массу (применяется DXA). Только после этого ставится диагноз.

Саркопения в составе других синдромов

Потеря мышечной массы наблюдается при кахексии. Кахексия – это комплексный метаболический синдром, который ассоциирован с основным заболеванием пациента и при котором происходит утрата мышечной массы с потерей жировой ткани или без таковой [23]. Кахексия часто сочетается с воспалительными процессами, инсулинорезистентностью, анорексией и ускоренным разрушением белков мышечной ткани [24]. Другой гериатрический симптомокомплекс, включающий в себя саркопению, – немощность. Данное состояние обусловлено прогрессирующим снижением функций всех органов и систем с ухудшением резервных возможностей гомеостаза, снижением устойчивости к стрессовым факторам. При нем повышается риск падений, частота госпитализаций и летальных исходов [25]. Помимо физических проявлений (спонтанная потеря массы тела, переутомление, выраженная слабость, медленная походка, низкая физическая активность) [26] немощность проявляется в снижении когнитивных функций, социальной активности и др. [25].

Лечение саркопении

Немедикаментозная терапия. Традиционно считается, что дефицит физической активности является наиболее значимым фактором развития саркопении [27]. Однако даже у спортсменов, в том числе тех, кто продолжает активные тренировки, мышечная масса, мышечная сила и выносливость начинают снижаться после 30 лет [28, 29]. Тем не менее физические нагрузки – существенная составляющая терапии саркопении, поскольку было доказано, что непродолжительные силовые нагрузки повышают способность мышечной ткани синтезировать белок [29].

Медикаментозная терапия. Препарата с зарегистрированными показаниями для лечения саркопении пока не существует. Дегидроэпиандростерон и гормон роста человека показали минимальную эффективность или ее отсутствие в терапии саркопении. Гормон роста человека увеличивал синтез белков мышцей и, как следствие, мышечную массу, но это не повышало силу мышц и функциональные возможности [30]. Малоэффективным оказался и рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста 1. Возможно, причиной стали сопутствующие воспалительные процессы и другие факторы, связанные с возрастом.

Тестостерон продемонстрировал определенное положительное влияние на мышечную силу и мышечную массу, но его применение у пациентов пожилого возраста было связано с рядом нежелательных явлений. Существует опасение в отношении развития рака предстательной железы, повышения сердечно-сосудистых рисков [31–33]. Кроме того, у женщин тестостерон вызывает вирилизацию.

Для коррекции или замедления развития саркопении сегодня рассматриваются потенциальные возможности грелина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) [34]. ЭПК – полиненасыщенная жирная кислота класса омега-3, которая входит в состав липидов большинства тканей животных. В рацион человека ЭПК попадает в составе таких продуктов питания, как сельдь, скумбрия, лосось, сардины или печень трески. Восполнить ее содержание можно также при приеме добавок омега-3 жирных кислот, эффективность которых до сих пор обсуждается.

Наиболее благоприятный профиль (соотношение эффективности и безопасности) для лечения саркопении у пожилых пациентов имеют препараты витамина D.

Важность D-гормона для развития мышц и их функциональных возможностей была продемонстрирована во многих работах. Еще в середине 70-х гг. прошлого



Активная форма витамина D (альфакальцидол) нуждается в одном гидроксировании в печени (25-гидроксилаза) для превращения в D-гормон. Этим определяется преимущество альфакальцидола перед кальцитриолом: большая продолжительность действия и меньшая частота гиперкальциемии

века было показано, что 25-гидроксивитамин D₃ (25(OH)D₃) оказывает влияние на фосфатный метаболизм в мышцах диафрагмы животных с дефицитом витамина D [35]. В результате дальнейших исследований рецептор активной формы витамина D (1,25 дигидрохолекальциферола), или D-гормона, был обнаружен на клетках скелетной мускулатуры [36]. Следующие работы показали, что D-гормон влияет на скелетную мускулатуру на генетическом (изменение траскрипции генов) и тканевом уровне через регуляцию метаболизма кальция и контроль мышечных сокращений и расслаблений [37–40]. Важность D-гормона для удержания равновесия была дополнительно подтверждена в двух проспективных генетических исследованиях. Полиморфизм рецептора витамина D сопровождается увеличением частоты падений и снижением мышечной силы [41]. В ходе исследований было выявлено, что снижение содержания витамина D в сыворотке крови (25(OH)D менее 40 нг/мл, по некоторым данным менее 20 нг/мл) повышает риск падений [42, 43]. Надо отметить, что в отдельных когортах пациентов дефицит D-гормона может наблюдаться даже при нормальном поступлении витамина D. Это больные с тяжелыми заболеваниями печени, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – менее 65 мл/мин, большие ожирением, а также люди преклонного возраста. У пациентов с ожирением нативный витамин D как жирорастворимый витамин преимуществен-

но находится в жировом депо, поэтому и создается относительный дефицит циркулирующего D-гормона. При первичной патологии печени и почек нарушается превращение нативного витамина D в D-гормон. В исследовании с участием 1781 больного остеопорозом возрастное снижение функции почек было признано независимым фактором риска падений и снижения функциональных возможностей пациентов [44]. У людей пожилого возраста наблюдается снижение экспрессии рецептора к D-гормону по сравнению с молодыми [45]. Во всех этих когортах пациентов функциональные возможности хуже, а риск падений выше по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля [46]. Назначение колекальциферола – нативного витамина D – оказывает положительное влияние на снижение риска падений и, как следствие, переломов, особенно у пациентов с дефицитом D-гормона [47]. Вместе с тем важно понимать разницу между профилактическим назначением нативного витамина D пожилым пациентам с дефицитом витамина D и фармакотерапией препаратами D-гормона или его аналогов [48]. Активная форма витамина D (альфакальцидол) нуждается в одном гидроксировании в печени (25-гидроксилаза) для превращения в D-гормон. Этим определяется преимущество альфакальцидола перед кальцитриолом: большая продолжительность действия и меньшая частота гиперкальциемии. Альфакальцидол эффективен и при сни-

жении СКФ. Описана способность альфакальцидола преодолевать резистентность рецепторов к D-гормону и увеличивать их экспрессию [45]. Сравнительный метаанализ (14 исследований, 21 268 пациентов) показал, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) статистически значимо ($p = 0,049$) уменьшают риск падений по сравнению с нативным витамином D (отношение рисков 0,79 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,96) против 0,94 (95% ДИ 0,87–1,01)) [49]. Лечение пациентов с остеопорозом альфакальцидолом в дозе 1 мкг в течение трех – шести месяцев приводило к относительному увеличению доли мышечных волокон типа А и некоторому уменьшению доли волокон типа В, что сочеталось с увеличением поперечного сечения волокон типа А. Время, которое требовалось пациентам, чтобы одеться, статистически значимо уменьшалось [50]. Кроме того, терапия альфакальцидолом в течение шести месяцев у пациенток пожилого возраста с дефицитом витамина D приводила к статистически значимому улучшению мышечной силы (изометрической силы разгибания колена) и функциональных возможностей (расстояние, которое они могли пройти за две минуты) [51]. У пациентов с остеопенией на фоне ревматоидного артрита и нормальным уровнем витамина D (49–59 нмоль/л), которые ежедневно получали 1 мкг альфакальцидола, статистически значимо повысилась мышечная сила по сравнению с больными, получавшими ежедневно нативный витамин D в дозе 1000 МЕ (60 против 18%) [52]. После успешных пилотных исследований были проведены рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, доказавшие способность альфакальцидола предотвращать падения и переломы у пациентов старше 65 лет [53–55]. Особенно эффективным оказалось применение альфакальцидола (Альфа Д3-Тева®) в дозе 1 мкг у пациентов с воз-

эндокринология



растным снижением СКФ (менее 65 мл/мин): риск падений снизился на 71% [56].

Работа японских исследователей продемонстрировала эффективность приема альфакальцидола в дозе 1 мкг в течение года в отношении увеличения мышечной массы у пациентов с ее дефицитом (мышечная масса измерялась с помощью DXA) и поддержания мышечной массы при исходно нормальных показателях (согласно критериям, применяемым в Японии) [57].

Очевидно, что на фоне лечения альфакальцидолом улучшается мышечная функция, снижается риск падений и повышается минерализация костной ткани, следовательно, снижается риск переломов. Именно поэтому длительное время препарат использовался для лечения остеопороза [58]. Когда появились более эффективные препараты для лечения остеопороза, альфакальцидол стали применять в профилактических целях или в дополнение к антирезорбтивной терапии [58–64]. В ряде исследований альфакальцидол продемонстрировал преимущество перед нативным витамином D и возможность ис-

пользования в тех случаях, когда комбинация антирезорбтивной терапии и нативных форм витамина D недостаточно эффективна [65, 66].

Наиболее широко применяемым альфакальцидолом является лекарственный препарат Альфа Д3-Тева®, имеющий широкий международный и российский опыт применения и большую доказательную базу.

На сегодняшний день поиск препаратов для лечения саркопении продолжается. Проводятся доклинические и клинические исследования эффективности миостатина, селективных модуляторов андрогенных рецепторов [67], а также принципиально нового класса анаболик-катаболик-трансформирующих агентов – МТ-102, показавших хорошие результаты у животных [68].

Заключение

Саркопения, обусловленная возрастными изменениями мышечной ткани, вносит существенный вклад в повышение риска падений, снижение функциональных возможностей и способности к самообслуживанию. Увеличение продолжительности жизни населения

ставит перед медициной задачи по сохранению активной и независимой жизни пожилых людей. Разрабатываются методы лечения остеопороза, атеросклероза и онкологических заболеваний, все больше внимания уделяется саркопении. Среди существующих медикаментозных методов лечения эффективность продемонстрировали препараты тестостерона и витамина D. При этом активные метаболиты витамина D (альфакальцидол) представляются более эффективными по сравнению с нативным витамином D и безопасными по сравнению с тестостероном. Учитывая важность проблемы, в настоящее время ведется поиск новых методов медикаментозного лечения саркопении. ☺

Статья создана
при поддержке ООО «Тева».
За дополнительной информацией
обращаться:
ООО «Тева»,
Россия, 119049, Москва,
ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2.
Тел. +7 (495) 644-22-34,
факс +7 (495) 644-22-35,
www.teva.ru

FIRE-ALD3-AEL-190914-A4-674-180915

Литература

1. Dam T.T., Peters K.W., Fragala M. et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. № 5. P. 584–590.
2. Castillo E.M., Goodman-Gruen D., Kritz-Silverstein D. et al. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study // Am. J. Prev. Med. 2003. Vol. 25. № 3. P. 226–231.
3. Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F. Risk factors for falls among elderly persons living in the community // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 319. № 26. P. 1701–1707.
4. Sattin R.W., Lambert Huber A.D., DeVitro C.A. et al. The incidence of fall injury events among the elderly in a defined population // Am. J. Epidemiol. 1990. Vol. 131. № 6. P. 1028–1037.
5. Tinetti M.E., Williams C.S. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 18. P. 1279–1284.
6. De Rekeneire N., Visser M., Peila R. et al. Is a fall just a fall: correlates of falling in healthy older persons. The Health, Aging and Body Composition Study // J. Am. Geriatr. Soc. 2003. Vol. 51. № 6. P. 841–846.
7. Nevitt M.C., Cummings S.R., Kidd S., Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study // JAMA. 1989. Vol. 261. № 18. P. 2663–2668.
8. Järvinen T.L., Sievänen H., Khan K.M. et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls // BMJ. 2008. Vol. 336. № 7636. P. 124–126.
9. Kannus P., Niemi S., Parkkari J. et al. Why is the age-standardized incidence of low-trauma fractures rising in many elderly populations? // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17. № 8. P. 1363–1367.
10. Kannus P., Sievänen H., Palvanen M. et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1885–1893.
11. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age Ageing. 2010. Vol. 39. № 4. P. 412–423.
12. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 24. С. 1614–1619.
13. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты // Эффектив-

эндокринология



Альфа D₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно не достаточно. Активный витамин D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃-Тева, способен бороться с остеопорозом и избавлять от его последствий.

Если исполнилось 45, не медлите — запустите процесс омоложения костей и мышц уже сегодня!



Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости костной ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата. Альфа D₃-Тева (альфакальцидол) выпускается в желатиновых капсулах: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30. Рег. номер: ЛСР-007813/10, П №012070/01. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией. Компания производитель: ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36.



Мы делаем
здоровье
доступным



- ная фармакотерапия. 2013. Вып. 38. Эндокринология. Спецвып. № 2. С. 14–29.
14. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 3. С. 18–24.
 15. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я. и др. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни // Остеопороз и остеопатии. 2013. № 1. С. 7–13.
 16. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Динамика минеральной плотности кости, маркеров костного обмена и качества жизни пациентов с эндогенным гиперкортицизмом после достижения ремиссии заболевания // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 1. С. 18–24.
 17. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance // J. Nutr. 1997. Vol. 127. № 5. Suppl. P. 990S–991S.
 18. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico // Am. J. Epidemiol. 1998. Vol. 147. № 8. P. 755–763.
 19. Muscaritoli M., Anker S.D., Argilés J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutrition in geriatrics' // Clin. Nutr. 2010. Vol. 29. № 2. P. 154–159.
 20. Laurentani F., Russo C., Bandinelli S. et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia // J. Appl. Physiol. 2003. Vol. 95. № 5. P. 1851–1860.
 21. Al Snih S., Markides K.S., Ottenbacher K.J., Raji M.A. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period // Aging Clin. Exp. Res. 2004. Vol. 16. № 6. P. 481–486.
 22. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2008. Vol. 63. № 2. P. 160–164.
 23. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new definition // Clin. Nutr. 2008. Vol. 27. № 6. P. 793–799.
 24. Morley J.E., Anker S.D., Evans W.J. Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting // J. Nutr. Health Aging. 2009. Vol. 13. № 1. P. 47–55.
 25. Bauer J.M., Sieber C.C. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view // Exp. Gerontol. 2008. Vol. 43. № 7. P. 674–678.
 26. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56. № 3. P. 146–156.
 27. Abate M., Di Iorio A., Di Renzo D. et al. Frailty in the elderly: the physical dimension // Eur. J. Med. Sci. 2007. Vol. 43. № 3. P. 407–415.
 28. Ryall J.G., Schertzer J.D., Lynch G.S. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness // Biogerontology. 2008. Vol. 9. № 4. P. 213–228.
 29. Yarasheski K.E. Exercise, aging, and muscle protein metabolism // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2003. Vol. 58. № 10. P. 918–922.
 30. Sakumo K., Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function // Int. J. Endocrinol. 2012. 2012:127362.
 31. Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K. et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. e85805.
 32. Vigen R., O'Donnell C.I., Barón A.E. et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels // JAMA. 2013. Vol. 310. № 17. P. 1829–1836.
 33. Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G. et al. Adverse events associated with testosterone administration // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 2. P. 109–122.
 34. Wakabayashi H., Sakuma K. Comprehensive approach to sarcopenia treatment // Curr. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 9. № 2. P. 171–180.
 35. Birge S.J., Haddad J.G. 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism // J. Clin. Invest. 1975. Vol. 56. № 5. P. 1100–1107.
 36. Bischoff H.A., Borchers M., Gudat F. et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue // Histochem. J. 2001. Vol. 33. № 1. P. 19–24.
 37. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7. № 4. P. 434–448.
 38. Costa E.M., Blau H.M., Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells // Endocrinology. 1986. Vol. 119. № 5. P. 2214–2220.
 39. Janssen H.C., Samson M.M., Verhaar H.J. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people // Am. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 75. № 4. P. 611–615.
 40. Boland R., de Boland A.R., Marinissen M.J. et al. Avian muscle cells as targets for the secosteroid hormone 1,25-dihydroxy-vitamin D3 // Mol. Cell. Endocrinol. 1995. Vol. 114. № 1–2. P. 1–8.
 41. Barr R., Macdonald H., Stewart A. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS) // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 3. P. 457–466.
 42. Gerdhem P., Ringsberg K.A., Obrant K.J., Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 11. P. 1425–1431.
 43. Nakamura K., Oshiki R., Hatakeyama K. et al. Vitamin D status, postural sway, and the incidence of falls in elderly community-dwelling Japanese women // Arch. Osteoporos. 2006. Vol. 1. P. 21–27.
 44. Dukas L., Schacht E., Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 7. P. 1237–1245.
 45. Schacht E., Richey F., Reginster J.Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. 2005. Vol. 5. № 3. P. 273–284.



46. Barret-Connor E., Weiss T.W., McHorney C.A. et al. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) // Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. № 5. P. 715–722.
47. Jackson C., Gaugris S., Sen S.S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis // QJM. 2007. Vol. 100. № 4. P. 185–192.
48. Ringe J.D., Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol // Rheumatol. Int. 2004. Vol. 24. № 4. P. 189–197.
49. Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int. 2008. Vol. 82. № 2. P. 102–107.
50. Sørensen O.H., Lund B., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium // Clin. Sci. 1979. Vol. 56. № 2. P. 157–161.
51. Verhaar H.J., Samson M.M., Jansen P.A. et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women // Aging (Milano). 2000. Vol. 12. № 6. P. 455–460.
52. Sharla S.H., Schacht E., Bawey S. et al. Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 23. P. 268–274.
53. Gallagher J.C., Fowler S.E., Detter J.R., Sherman S.S. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 8. P. 3618–3628.
54. Gallagher J.C. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2004. Vol. 89–90. № 1–5. P. 497–501.
55. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily // J. Am. Geriatr. Soc. 2004. Vol. 52. № 2. P. 230–236.
56. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stähelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 2. P. 198–203.
57. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database // Geriatr. Gerontol. Int. 2014. Vol. 14. Suppl. 1. P. 122–128.
58. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцидол – препарат с многокомпонентным действием, направленным на снижение риска переломов и предупреждение падений (обзор литературы) // Osteoporos и остеопатии. 2008. № 1. С. 22–28.
59. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Достижения и перспективы в лечении остеопороза // Профилактическая медицина. 2009. Т. 12. № 6. С. 21–26.
60. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2010. Спецвып. Остеопороз. С. 52–58.
61. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Дженирики в терапии постменопаузального остеопороза // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 23. С. 1419–1422.
62. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // Доктор.Ру. 2010. Т. 2. № 7. С. 29–38.
63. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 57. № 1. С. 35–45.
64. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // Osteoporos и остеопатии. 2011. № 2. С. 23–26.
65. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Комплексный подход к терапии возрастных изменений опорно-двигательного аппарата // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 5. С. 347–351.
66. Белая Ж.Е. Возможности комбинированной терапии для предупреждения переломов // Профилактическая медицина. 2011. Т. 14. № 2. С. 17–22.
67. Lynch G.S. Emerging drugs for sarcopenia: age-related muscle wasting // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2004. Vol. 9. № 2. P. 345–361.
68. Pötsch M.S., Tschirner A., Palus S. et al. The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espidolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014. Vol. 5. № 2. P. 149–158.

Sarcopenia: Current Methods of Diagnosis and Treatment

Zh.Ye. Belaya

Endocrinology Research Center

Contact person: Zhanna Yevgenyevna Belaya, jannabelaya@gmail.com

Muscle loss due to ageing and serious disorders results in significantly impaired functional performance, increased risk of falls with associated traumas and fractures, and need for physical assistant. The article reviews current recommendations on the diagnosis and staging of sarcopenia, treatment approaches and future developments. Chemical structure and biological properties of vitamin D preparations (colecalfiferol, alfacalcidol and calcitriol) are discussed along with their effects on function performance and risk of falls in the elderly.

Key words: sarcopenia, fall, fracture, vitamin D preparations



Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение

В.И. Новиков, К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@sgma.info

В большинстве случаев исходом тиреоидной патологии является снижение функции щитовидной железы – гипотиреоз. Многообразие неспецифических клинических синдромов гипотиреоза часто не позволяет своевременно диагностировать заболевание.

В статье рассмотрены известные на сегодняшний день клинические маски гипотиреоза, подходы к диагностике и лечению, а также преимущества заместительной терапии L-тироксином. Показана роль наполнителей таблетированных форм в сохранении фармакологических свойств активного вещества и снижении риска развития побочных эффектов.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, клинические маски гипотиреоза, заместительная терапия левотироксином, L-тироксин

По данным Всемирной организации здравоохранения, на первом месте по частоте выявления в структуре заболеваний эндокринной системы стоит сахарный диабет, на втором – заболевания щитовидной железы. В мире более 665 млн человек имеют эндемический зоб или другие заболевания щитовидной

железы, у 1,5 млрд существует риск развития йоддефицитных заболеваний. Ежегодный прирост числа заболеваний щитовидной железы составляет 5% [1–3, 4].

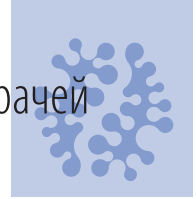
В России болезни щитовидной железы диагностируются у 15–40% населения, при этом в отдельных регионах процент пациентов, нуждающихся в лечении, приближает-

ся к 95% [5]. В Москве и Московской области каждый второй имеет нарушение функции или структуры щитовидной железы. Среди возможных причин развития заболеваний щитовидной железы можно выделить плохую экологическую обстановку, дефицит йода и других нутриентов в рационе, а также генетические нарушения [6].

Исходом большинства заболеваний щитовидной железы является снижение ее функции – гипотиреоз [4].

Гипотиреозом принято называть клинический синдром, обусловленный стойким снижением действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени, вследствие чего развиваются тяжелые нарушения во всех органах и системах.

В редких случаях (менее 1%) гипотиреозидные состояния ассоциированы с периферическими дефектами действия тиреоидных гормонов – тканевой (транспортный, периферический) гипотиреоз. Нарушению периферического метаболиз-



ма гормонов могут способствовать внешние факторы: голодание (неврогенная анорексия), хирургические вмешательства, лекарственные препараты (пропранолол, амиодарон, глюкокортикостероиды, рентгеноконтрастные вещества).

Значительно чаще гипотиреоз возникает на фоне снижения секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой.

Главной причиной гиподисфункции щитовидной железы является автономное снижение выработки гормонов тиреоцитами, тогда говорят о первичном гипотиреозе (95% случаев).

В основе общепринятой классификации первичного гипотиреоза лежит этиология заболевания:

1) разрушение или недостаток функциональной активности ткани щитовидной железы:

- ✓ хронический аутоиммунный тиреоидит;
- ✓ оперативное удаление щитовидной железы;
- ✓ терапия радиоактивным йодом (I^{131});
- ✓ преходящий гипотиреоз при подостром, послеродовом и безболевым (молчащем) тиреоидите;
- ✓ инфильтративные и инфекционные заболевания;
- ✓ агенезия и дисгенезия щитовидной железы;
- 2) нарушение синтеза тиреоидных гормонов:
- ✓ врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
- ✓ тяжелый дефицит и избыток йода;

✓ воздействие медикаментов (тиазол, пропилтиоурацил, перхлорат калия, карбонат лития);

✓ употребление пищи, содержащей гойтерогены – тиоцианаты. Если снижение функции происходит из-за нехватки или отсутствия стимулирующего влияния тиреотропного гормона (ТТГ) или релизинг-гормона, говорят о вторичном и третичном гипотиреозе гипоталамического генеза соответственно (5% случаев) [7, 8].

В зависимости от степени выраженности тиреоидного дефицита выделяют следующие степени тяжести гипотиреоза:

1) субклиническую – повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне тироксина (Т₄);

2) манифестную – гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне Т₄, клинические проявления:

- компенсированную;
- декомпенсированную;
- 3) тяжелую (осложненную). Имеются тяжелые осложнения – кретинизм.

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–1%, субклинического – 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. Отмечено, что за год в 5% случаев субклинический гипотиреоз при позитивно высоких концентрациях антител к тиреопероксидазе переходит в манифестный.

Многообразие клинических проявлений манифестного гипотиреоза обусловлено широким спектром воздействия тиреоид-

ных гормонов на клеточный метаболизм. Наряду с энергетическим обменом они регулируют углеводный, жировой и белковый обменные процессы, таким образом влияя на функционирование всех органов и систем.

Неспецифичность клинических синдромов гипотиреоза (таблица) часто не позволяет своевременно диагностировать заболевание. Длительное время пациенты могут наблюдаться врачами разных специальностей по поводу наиболее выраженного и ранее других диагностированного синдрома. Как правило, в этом случае лечение неэффективно, поскольку лечится маска гипотиреоза, а не сам гипотиреоз.

На сегодняшний день известно 11 масок гипотиреоза:

- ✓ терапевтическая – ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, дислипидемия, нейроциркуляторная дистония, артериальная гипотония, полиартрит, полисерозит, миокардит, пиелонефрит, гепатит, гипокинезия желчевыводящих путей и кишечника;
- ✓ гематологическая – анемии (железодефицитная нормо- и гипохромная, пернициозная, фолиево-дефицитная);
- ✓ хирургическая – желчнокаменная болезнь;
- ✓ гинекологическая – ановуляторные циклы, опсоменорея, менометроррагии, аменорея, поликистоз яичников, миома матки, галакторея-аменорея, гирсутизм;
- ✓ эндокринологическая – ожирение, импотенция, снижение либидо, акромегалия, пролактинома, преждевременный псевдопубертат, задержка полового развития;
- ✓ неврологическая – миопатия, полинейропатия, энцефалопатия;
- ✓ дерматологическая – алопеция, гирсутизм;
- ✓ психиатрическая – депрессии, микседематозный делирий, гиперсомния, агрипния;
- ✓ отоларингологическая – тугоухость, фронтит, синусит, ларингит;

Неспецифичность клинических синдромов гипотиреоза часто не позволяет своевременно диагностировать заболевание. Длительное время пациенты могут наблюдаться врачами разных специальностей по поводу наиболее выраженного и ранее других диагностированного синдрома. Как правило, в этом случае лечение неэффективно, поскольку лечится маска гипотиреоза, а не сам гипотиреоз



- ✓ гастроэнтерологическая – анорексия, колит, холецистит;
 - ✓ нефрологическая – гломерулонефрит, пиелонефрит.
- Сталкиваясь с вышеперечисленными нозологиями, врачи не должны исключать из алгоритма обследования гипотиреоидные

состояния, тем более что их диагностика очень проста. Для диагностики гипотиреоза достаточно провести гормональное исследование функции щитовидной железы: определить уровень ТТГ и свободного Т4. Отметим, что наиболее информативным

и чувствительным критерием данного состояния является повышенный уровень ТТГ. Субклиническому гипотиреозу соответствует уровень ТТГ в пределах 4,0–10,0 мЕд/л при нормальном уровне Т4. В редких случаях наблюдается более выраженное

Таблица. Синдромы, формирующие клиническую картину гипотиреоза

Синдром	Проявления
Гипотиреоидная дермопатия и синдром эктодермальных нарушений	Плотные по консистенции отеки (микседематозные и периорбитальные), бледность и желтушность кожных покровов, ломкость и выпадение волос (чаще на латеральной части бровей, голове, вплоть до гнездной плешивости и алопеции), иногда огрубение черт лица, напоминающее таковое при акромегалии
Синдром поражения центральной и периферической нервной системы	Сонливость, заторможенность (брадифрения), снижение памяти, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полинейропатия. Возможно развитие депрессий, делириозных состояний (микседематозный делирий), возникновение панических атак с приступами тахикардии
Обменно-гипотермический синдром	Избыточная масса тела, понижение температуры тела. Как правило, больные с гипотиреозом имеют избыточную массу тела на фоне сниженного аппетита, очень редко гипотиреоз проявляется ожирением. Нарушение липидного обмена характеризуется нарушением как синтеза, так и деградации липидов, а поскольку преобладают процессы распада липидов, то при исследовании липидного спектра чаще регистрируется повышенный уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Это в свою очередь способствует возникновению и прогрессированию атеросклеротического процесса
Синдром нарушения работы органов чувств	Затруднение носового дыхания из-за набухания слизистой оболочки носа, снижение слуха вследствие отека слуховой трубы и органов среднего уха, хриплый низкий голос как результат отека и утолщения голосовых связок. Выявляется ухудшение ночного зрения
Синдром поражения сердечно-сосудистой системы	Микседематозное сердце (брадикардия, низкий вольтаж, недостаточность кровообращения, отрицательный зубец Т на электрокардиограмме), полисерозит. При гипотиреозе у больных часто регистрируется мягкая артериальная гипертензия (возможно и без брадикардии, с тахикардией при недостаточности кровообращения). Важно помнить, что для микседематозного сердца типично повышение уровня креатининфосфокиназы, а также аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы
Синдром поражения пищеварительной системы	Гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, склонность к запорам, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка
Анемический синдром	Нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, В ₁₂ -дефицитная анемии вследствие снижения числа эритроцитов. Характерные для гипотиреоза нарушения тромбоцитарного роста ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением уровня в плазме факторов VIII и IX, а также повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость и увеличивает время кровотечения
Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма	Олигоопсоменорея или аменорея, галакторея, вторичный поликистоз яичников. Повышенная выработка тиреотропин-релизинг-гормона гипоталамусом при гипотиреозе стимулирует продукцию аденогипофизом как ТТГ, так и пролактина
Обструктивно-гипоксемический синдром	Апноэ. Задержка дыхания во сне обусловлена микседематозной инфильтрацией слизистых оболочек и нарушением хемочувствительности дыхательного центра. Встречается у 7% больных гипотиреозом



повышение ТТГ (более 10 мЕд/л) на фоне нормальных значений свободного Т4.

Для манифестного гипотиреоза характерно снижение уровня свободного Т4 на фоне высоких показателей ТТГ. При вторичном гипотиреозе снижен уровень как ТТГ, так и Т4.

Другие методы исследования (ультразвуковое исследование щитовидной железы, эластография, изотопная скинтиграфия, определение антител к тканям щитовидной железы и т.д.) помогают только установить причину синдрома, но не поставить диагноз «гипотиреоз» и выработать адекватную тактику заместительной терапии [8, 9].

Заместительная терапия левотироксином (L-тироксин) – основной и единственный метод лечения гипотиреоза. Доза препарата зависит от уровня ТТГ, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии и рассчитывается с учетом массы тела. Так, больным без сердечно-сосудистой патологии левотироксин назначается в дозе 1,5 мкг/кг в день, что составляет 75–125 мкг/сут. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или лиц старческого возраста терапия начинается с малых доз левотироксина (25–50 мкг/сут) с последующим увеличением каждые две-три недели на 25 мкг до достижения целевых значений ТТГ. Для большинства больных целевым уровнем ТТГ считается 0,4–2,5 мЕд/л. Проверять его рекомендуется через два месяца после начала терапии. Для беременных целевые значения ТТГ устанавливаются ниже 2,5 мЕд/л в первом триместре и менее 3 мЕд/л во втором и в третьем [8, 9]. Для пациентов пожилого возраста целевые значения ТТГ увеличиваются до 5 мЕд/л и контролировать их рекомендуется чаще одного раза в год.

Периодичность контроля уровня ТТГ устанавливает врач в зависимости от степени тяжести гипотиреоза, выраженности симптомов, возраста и наличия сопутствующих заболеваний.

Заместительная терапия гипотиреоза, как правило, носит пожизненный характер. Фармакологические свойства препарата и, как следствие, эффективность терапии зависят от стабильности активного вещества, в данном случае левотироксина. На последнюю влияют условия (свет, температура, влажность, pH и окисление), а также сроки хранения [10].

В случае приема таблетированного препарата огромное значение для достижения и поддержания компенсации имеют не только фармакологические свойства вещества, но и вид наполнителя, составляющего большую часть таблетки. Доказано, что наполнители по-разному влияют на стабильность левотироксина натрия. Стандартным и часто используемым наполнителем при производстве левотироксина является лактоза. Однако на сегодняшний день получены данные о том, что это вещество не может гарантировать длительную стабильность активной субстанции: при хранении в течение шести месяцев активность общего тироксина снижается до 30% [10]. Эти данные очень важны, учитывая, что в России крайне сложно в приемлемые сроки обеспечить поступление препарата от производителя к потребителю (логистика в условиях огромных территорий и бюрократических барьеров).

Все сказанное свидетельствует в пользу применения при производстве лекарственной формы наполнителя, способного гарантировать высокую активность действующего вещества. Для левотироксина таким наполнителем является двухосновный фосфат кальция, используемый ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». При идентичных условиях хранения эта форма препарата показала двукратное превосходство в сохранении активности левотироксина перед препаратами, произведенными с использованием лактозного наполнителя. Показано, что таблетированные формы, изго-

товленные на основе лактозы, перестают удовлетворять требованиям Фармакопеи США уже через три месяца хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75% [10].

Применение двухосновного фосфата кальция в качестве наполнителя при производстве левотироксина натрия способствует решению еще одной проблемы – применения препаратов у пациентов с непереносимостью лактозы. Дефицит пищеварительного фермента лактазы, участвующего в процессе расщепления молочного сахара в кишечнике, может носить как первичный (врожденный), так и вторичный (обусловленный заболеванием кишечника) характер. Распространенность гиполактазии (первичной формы) среди коренного населения Европы и Азии составляет 4 и 90% соответственно, в России достигает 40% у этнических русских и 90% у коренных народов Сибири и Дальнего Востока [11]. Безусловно, это состояние имеет свои клинические проявления. Однако их неспецифичность и невысокая степень выраженности обуславливают невысокую клиническую выявляемость состояния. Диарея, метеоризм, вздутие и боли в животе, носящие временный характер, при мягком проявлении вряд ли вызовут беспокойство пациента и станут причиной обращения за медицинской помощью. Поэтому об истинной распространенности гиполактазии остается догадываться. На практике диагностируются только тяжелые формы данного состояния.

Нельзя забывать и о приобретенных формах заболевания, развитие которых индуцируют кишечные инфекции, токсины, ряд лекарственных препаратов (антибиотики, противовоспалительные и противоопухолевые средства), а также операции на желудочно-кишечном тракте [12–14].

Необходимо помнить, что клинические проявления гиполактазии способны ухудшить резуль-

эндокринология



таты терапии, непрогнозируемо влияя на фармакодинамические свойства назначенных пациенту лекарственных препаратов различных групп, а также то, что любое нежелательное явление при приеме лекарственных препаратов, включая диспепсические расстройства, может быть ассоциировано больным с конкретным врачебным назначением, что в свою очередь приводит к снижению приверженности

терапии, а значит, и степени компенсации гипотиреоза. Это делает еще более актуальным использование альтернативных наполнителей при лечении больных как с выявленной, так и невыявленной формой гипопаратиреоза [15].

Подводя итог, отметим, что хотя стратегия и тактика заместительной терапии гипотиреоза за последние годы существенно не изменились, применение современных

форм хорошо зарекомендовавших себя препаратов (например, безлактозной формы левотироксина – препарата L-тироксин Берлин-Хеми – таблетки с содержанием 50, 75, 100, 125 и 150 мкг тироксина) способно оптимизировать терапию больных гипотиреозом. В результате достичь стабильного медикаментозного эутиреоза как на краткосрочных этапах лечения, так и в отдаленной перспективе станет легче. ☺

Литература

1. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Geneva, WHO. 1993.
2. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. № 2. P. 489–499.
3. Hunter I., Greene S.A., MacDonald T.M., Morris A.D. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young // Arch. Dis. Child. 2000. Vol. 83. № 3. P. 207–210.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
5. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Русский медицинский журнал. 1999. Т. 7. № 3. С. 145–150.
6. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Карманов М.Е., Конюхова М.Б. Дефицит йода и его профилактика // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6. № 2. С. 36–40.
7. Hamilton T.E., Davis S., Onstad L., Kopecky K.J. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 4. P. 1224–1230.
8. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина, 2007.
9. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2012. Т. 8. № 3. С. 17–29.
10. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
11. Бельмер В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Вопросы детской диетологии. 2004. Т. 2. № 1. С. 101–103.
12. Paes I.C., Searl P., Rubert M.W., Faloon W.W. Intestinal lactase deficiency and saccharide malabsorption during oral neomycin administration // Gastroenterology. 1967. Vol. 53. № 1. P. 49–58.
13. Parnes H.L., Fung E., Schiffer C.A. Chemotherapy-induced lactose intolerance in adults // Cancer. 1994. Vol. 74. № 5. P. 1629–1633.
14. Picksak G., Stichtenoth D.O. Lactose-containing tablets for patients with lactose intolerance? // Med. Monatsschr. Pharm. 2009. Vol. 32. № 1. P. 27–28.
15. Tsoukleris M.G., Tam J.T., Knapp D.A. Lactose content of typical medication regimens of ambulatory elderly patients // Consult. Pharm. 1997. Vol. 12. P. 259–265.

Interdisciplinary Aspects of Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment

V.I. Novikov, K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical Academy

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@sgma.info

Hypothyroidism is a common outcome of different thyroid gland diseases. Timely diagnosis of hypothyroidism is complicated due to its multiple and non-specific manifestations. The article reviews clinical masks of hypothyroidism, diagnosis and treatment approaches, and benefits of hormone replacement therapy with L-thyroxin. The authors discuss the role of excipients in the maintenance of pharmacological properties of active substance and in the reduction of adverse effects.

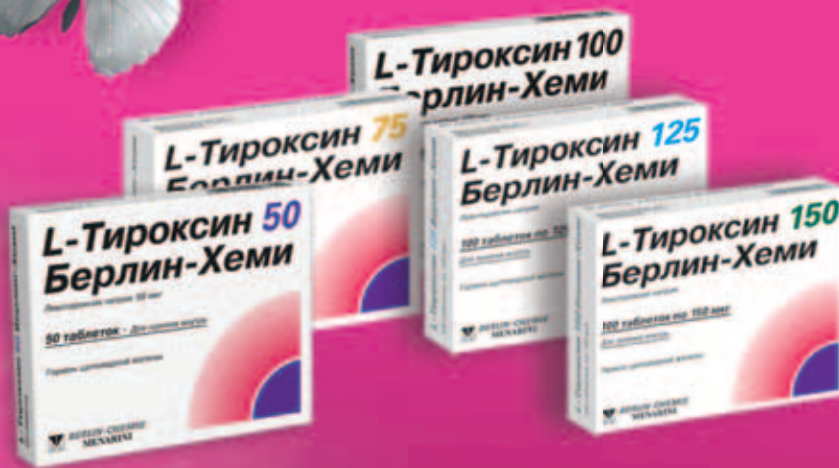
Key words: thyroid-stimulating hormone, clinical masks of hypothyroidism, levothyroxin replacement therapy, L-thyroxin

L-Тироксин Берлин-Хеми

Левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



МНН: левотироксин натрия
Лекарственная форма: таблетки

Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченный тиреотоксикоз; острый инфаркт миокарда, острый миокардит; нелеченная недостаточность надпочечников. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии, при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

Способ применения и дозы. Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. L-Тироксин Берлин-Хеми в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6-1,8 мкг/кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг/кг массы тела. При значительном ожирении расчёт следует делать на «идеальный вес». Побочное действие. При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

* Инструкции по медицинскому применению препаратов от 28.02.2008, 28.02.2011, 09.12.2011.
Информация для специалистов здравоохранения.



**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>



Инсулиноterapia: старые и новые проблемы

О.Ю. Латышев, Л.Н. Самсонова

Адрес для переписки: Олег Юрьевич Латышев, elvkasatkina@yandex.ru

Статья посвящена актуальной проблеме современной эндокринологии – инсулинотерапии. Инсулиноterapia при сахарном диабете является основным методом лечения, носит заместительный характер и, следовательно, должна максимально имитировать эндогенную секрецию инсулина. Несмотря на длительную историю инсулинотерапии, научно-практические разработки, многие аспекты данной проблемы требуют дополнительного изучения. Это связано прежде всего со значительными различиями в действии экзогенно вводимого инсулина по сравнению с действием собственного эндогенного инсулина. Разработка аналогов инсулина, использование базисно-болюсной схемы инсулинотерапии, внедрение инсулиновых помп, новые образовательные программы для пациентов позволяют улучшить результат лечения. В XXI в. перед эндокринологами и пациентами возникли новые проблемы: окончание срока действия лицензий на производство препаратов инсулина и начало производства копий оригинальных препаратов инсулина. Так как инсулин является биологическим препаратом, его копии относятся к симилярам. По ряду причин симиляры существенно отличаются от оригинальных препаратов, что определяет необходимость дополнительного информирования специалистов об особенностях копий биологических препаратов.

Ключевые слова: инсулиноterapia, симиляр, биологический препарат, дженерик

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу заболеваний обмена веществ, характеризующихся хронической гипергликемией, возникаю-

щей в результате дефицита инсулина, нарушения его действия или сочетания обоих механизмов. По данным Международной федерации диабета, к 2013 г. в мире

насчитывалось 382 млн человек, страдающих СД. Суммарные затраты здравоохранения на лечение пациентов достигли 548 миллиардов долларов США [1].

Инсулиноterapia является краеугольным камнем терапии СД. Препараты инсулина используются для лечения всех случаев СД 1 типа. Кроме того, многие пациенты, страдающие СД 2 типа, также применяют препараты инсулина для достижения адекватного контроля заболевания. Можно считать, что с момента открытия инсулина и внедрения препаратов инсулина в практику прогноз заболевания кардинально изменился.

История открытия инсулина хорошо известна. Он был получен в 1921 г. из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Уже в 1922 г. применен у подростка, страдающего СД. И в этом же году началось промышленное производство первого препарата инсулина. В 50-х гг. прошлого столетия Ф. Сангер расшифровал структуру молекулы инсулина быка и человека. В 70-х гг. П. Кацюянис впервые в лабораторных условиях синтезировал инсулин человека. Авторы открытия инсулина Ф. Бантинг, Ч. Бест и Ж. Маклеод были удостоены Нобелевской премии. Через семь лет будет отмечаться веко-



вой юбилей открытия и внедрения в практику инсулина. За это время произошли существенные изменения, касающиеся как собственно препаратов инсулина, так и методов его введения. Несмотря на революционные достижения в области инсулинотерапии, результаты лечения пациентов остаются не вполне удовлетворительными. Так, среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c) у детей и подростков с СД в России составляет 9,8% [2]. Основной целью терапии СД является снижение риска развития острых и хронических осложнений. Именно осложнения данного заболевания определяют качество и продолжительность жизни пациента. Учитывая, что риск развития осложнений прямо зависит от уровня глюкозы в крови, основной целью врача и пациента становится достижение целевого уровня глюкозы в крови и ее интегрального показателя HbA1c. К сожалению, на сегодняшний день большая доля пациентов находится вне условного коридора безопасности, то есть имеет нецелевые показатели глюкозы в крови и HbA1c, значительную вариабельность уровня глюкозы в крови и, следовательно, высокий риск развития осложнений. Терапия СД представляет собой сложный многокомпонентный процесс. Помимо инсулинотерапии рассматривают такие методы, как рациональное питание, физические нагрузки, самоконтроль и обучение. Неудовлетворительные результаты лечения могут быть связаны с нарушением любого составляющего терапии заболевания, в том числе и инсулинотерапии. В чем же заключаются причины недостаточной удовлетворенности врачей и пациентов современной инсулинотерапией? Лечение инсулином пациентов с СД по сути является заместительной гормональной терапией. Основное требование к любой заместительной гормональной терапии – максимальная имитация ритма физиологической секреции

данного гормона. В случае СД выполнить его невероятно сложно. Это связано с тем, что секреция инсулина, направленная на поддержание определенного уровня гликемии и обеспечивающая энергетическую адаптацию организма к постоянно меняющимся условиям, зависит от большого количества факторов и крайне вариабельна. Используемые сегодня препараты инсулина и режимы инсулинотерапии пытаются максимально имитировать работу здоровой поджелудочной железы. Однако фармакокинетика современных препаратов пока не может полностью имитировать эндогенную секрецию инсулина, что и определяет направление практически всех текущих исследований и разработок препаратов инсулина.

В физиологических условиях секреция инсулина происходит в двух режимах: базальном и болюсном. Базальный режим подразумевает постоянную секрецию инсулина в течение суток. Под болюсным режимом понимают повышение секреции инсулина в ответ на какой-то (чаще пищевой) стимул.

В связи с необходимостью при проведении заместительной терапии имитировать работу здоровой поджелудочной железы разработаны препараты инсулина, позволяющие имитировать как базальную, так и болюсную его секрецию. Применяется так называемый базисно-болюсный режим инсулинотерапии. В исследованиях показано, что данный режим позволяет достоверно снизить количество осложнений заболевания.

Одна из основных причин существенного различия в действии эндогенного и экзогенного инсулинов заключается в том, что эндогенный инсулин секретруется в воротную вену, при этом почти половина инсулина поступает в клетки печени и не достигает периферического кровотока. Такой механизм секреции эндогенного инсулина обеспечивает активное депонирование глюкозы

в виде гликогена в печени. Однако подкожное введение инсулина при заместительной терапии не позволяет точно повторить специфическое распределение эндогенного инсулина в организме [3].

Кроме того, характерной особенностью кинетики эндогенного инсулина является быстрое повышение секреции в ответ на пищевые стимулы и быстрое разрушение и элиминирование из кровотока. Использование экзогенного инсулина не позволяет адекватно повторить этот процесс. После подкожного введения проходит больше времени до появления экзогенного инсулина в кровотоке, а также требуется больше времени для его выведения.

Еще одна особенность экзогенных препаратов инсулина – высокая вариабельность действия. Вариабельность действия болюсного (короткого) инсулина на пике концентрации в крови достигает 20%, схожая или еще более выраженная вариабельность свойственна базисным препаратам инсулина [2]. Для решения указанных проблем осуществляется модернизация препаратов инсулина и способов их введения. На сегодняшний день максимально имитировать действие эндогенного инсулина позволяют аналоговые препараты. Аналоги инсулинов короткого действия имеют фармакокинетику и фармакодинамику, приближенную к болюсу эндогенного инсулина: быстро поступают в кровоток, пик действия максимально совпадает с максимальным уровнем глюкозы, достаточно быстро элиминируются из кровотока. Аналоги инсулинов пролонгированного действия, используемые для имитации базальной секреции, практически не имеют пиковых подъемов, что приближает динамику этих препаратов к динамике эндогенного базального инсулина.

Следующим достижением в попытке имитировать эндогенную секрецию инсулина является разработка помповой терапии.

Эндокринология



Таким образом, достижения фармакологической промышленности позволяют приблизить заместительную инсулинотерапию к эндогенной секреции инсулина. Однако перед врачами и пациентами возникают новые проблемы – биосимиляры препаратов инсулина.

В последние годы среди специалистов различных направлений используется термин «биосимиляр», который постепенно входит в практику врачей-эндокринологов (биосимиляры препаратов инсулина). Что же следует понимать под терминами «биосимиляр» в целом и «биосимиляр препаратов инсулина» в частности? Почему потребовалось ввести новый термин для описания группы лекарственных

препаратов? Какие сложности могут возникнуть у специалиста, например эндокринолога, при работе с симилярами оригинальных препаратов? Какие преимущества и недостатки присущи этой группе лекарственных средств? Конечно, главные вопросы, которые волнуют специалистов и пациентов, касаются эффективности, безопасности, доступности и стоимости новой группы препаратов [4, 5]. Появление новой группы лекарственных препаратов и соответственно нового термина связано с тем, что в ближайшие годы заканчиваются сроки патентной защиты многих биологических препаратов, что открывает возможность для фармакологических компаний начать соб-

ственное производство аналогов (копий) существующих биологических препаратов. Так, на сегодняшний день в различных областях медицины (эндокринология, диабетология, онкология, трансплантология) зарегистрировано не менее 200 биологических лекарственных средств. Следовательно, по истечении срока патентной защиты любой из существующих биологических препаратов может быть воспроизведен другой фармацевтической компанией. Предполагается, что уже в 2015 г. большинство продающихся на фармакологическом рынке препаратов потеряют патентную защиту. Для копий существующих лекарственных средств за рубежом используют термин «дженерик». В России с этой целью используется термин «воспроизведенное лекарственное средство». Согласно нормативным документам Российской Федерации под воспроизведенным лекарственным средством понимают препарат, содержащий то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступивший в обращение после оригинального лекарственного средства (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61).

Современные технологии позволяют с большой точностью воспроизводить аналоги химических препаратов. При этом копии химических препаратов (дженерики) идентичны по химическому строению оригинальному препарату, обладают практически идентичной фармакокинетикой и фармакодинамикой. Более того, современные химические технологии позволяют достаточно легко подтвердить идентичность молекулярного строения дженерика молекулярному строению оригинального брендового препарата. В связи с этим для регистрации препарата в большинстве случаев достаточно только фармакокинетических исследований.

NB

Лантус: фармакодинамика

Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, его отличает низкая растворимость в нейтральной среде. В составе препарата Лантус он полностью растворим, что обеспечивается кислой средой раствора для инъекций (pH = 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку раствор вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгин, обеспечивая предсказуемый, плавный профиль кривой «концентрация – время», а также большую длительность действия.

Связь с инсулиновыми рецепторами: параметры связывания со специфическими рецепторами инсулина гларгин и человеческого инсулина очень близки, и он способен опосредовать биологический эффект, аналогичный эндогенному инсулину.

Наиболее важным действием инсулина, а следовательно, и инсулина гларгин, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают содержание глюкозы в крови, стимулируя потребление глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью), а также ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливая синтез белка.

Большая продолжительность действия инсулина гларгин напрямую обусловлена сниженной скоростью его абсорбции, что позволяет применять препарат один раз в сутки. После подкожного введения начинает действовать в среднем через час. Средняя продолжительность действия составляет 24 часа, максимальная – 29 часов.



По многим причинам копии существующих биологических препаратов могут существенно отличаться от оригинальных препаратов по строению, механизму действия, характеру нежелательных явлений. Одна из причин – большой размер и более сложная структура молекулы (по сравнению с химическими препаратами). Кроме того, данные препараты производятся в биологических системах, а на заводах разных фармакологических компаний невозможно создать полностью идентичные культуры клеток. Поэтому термин «дженерик» или его российский аналог «воспроизведенное лекарственное средство» не могут быть использованы в отношении копий биологических препаратов. Данное обстоятельство потребовало введения нового термина «биосимиляр» (англ. *biological drug* – биологический препарат и *similar* – похожий).

Согласно определению Европейского агентства по лекарственным средствам биотехнологическое лекарственное средство – это лекарственное средство, произведенное путем биотехнологических процессов с использованием следующих технологий: рекомбинантной ДНК, контролируемой экспрессии генов, моноклональных антител. Члены Немецкой ассоциации исследовательских фармацевтических компаний понимают под биотехнологическим лекарственным средством препарат, используемый для диагностики, лечения или профилактики заболевания, со сложной молекулярной структурой, полученный из биологических тканей или культуры живых клеток. В российских нормативных актах для определения подобных препаратов используется термин «иммунобиологический лекарственный препарат».

Инсулин является по химической структуре протеином, производится с помощью технологий рекомбинантной ДНК и по сути представляет собой биологический препарат. Более того, инсулин

является первым выпущенным на мировой фармацевтический рынок биологическим препаратом, изготовленным методом рекомбинантной ДНК в 80-х гг. прошлого столетия. Следовательно, копии оригинальных препаратов инсулина следует называть симилярами оригинальных препаратов инсулина.

Вопросы, касающиеся аналогов биологических препаратов (симиляров), можно переадресовать к появляющимся копиям инсулиновых препаратов. Уже закончилась или в ближайшее время заканчивается патентная защита таких препаратов инсулина, как аспарт (препарат НовоРапид®, NovoNordisk), лизпро (препарат Хумалог®, Lilly), гларгин (препарат Лантус, Sanofi). Уже появились сведения о выходе на фармакологический рынок в тех странах, где законодательная база упрощена, биосимиляра аналога инсулина длительного действия гларгин (Лантуса) [6].

Производство препарата инсулина является сложным процессом с большим количеством этапов. При этом ключевые особенности каждого этапа производства известны только фармакологической компании – разработчику данного препарата инсулина. Попытка других производителей повторить уникальный многоступенчатый процесс, как правило, приводит к значительным отличиям биосимиляра от оригинального препарата.

Процесс производства инсулина представлен следующими этапами: выбор вектора ДНК, подходящей биологической среды (например, типа бактерий), производство белка, обогащение и выделение готового продукта. При этом на каждом этапе могут быть значительные отличия в технологии [7]. Уже на начальном этапе производства возникает вопрос выбора биологической среды. В качестве биологической среды могут использоваться бактерии рода *Escherichia coli* или грибы *Saccharomyces cerevisiae* или *Pichia pastoris*. Так, для про-

изводства оригинального инсулина гларгин (Лантус) компания Sanofi в качестве биологической среды использует бактерии рода *E. coli*, а компания Bioson (симиляр Базалог®) применяет грибы *Pichia pastoris*. Выбор платформы для производства инсулина определяет и выбор следующих технологических шагов. Так, если используется бактерия рода *E. coli*, производство белка происходит в целых клетках, что требует дальнейшего выделения и накопления протеина. Синтез инсулина на платформе *Pichia pastoris*, напротив, происходит в открытой системе. На следующем этапе производства – обогащении также могут быть использованы различные методы: центрифугирование, фильтрация или хроматография. Следовательно, биосимиляр никогда не будет соответствовать оригинальному продукту.

Кроме того, наблюдения показывают, что различия между оригинальным препаратом инсулина и биосимиляром могут возникать и на этапе хранения препарата. Так, в исследованиях показаны достоверные различия в содержании белка с высокой молекулярной массой (HMWP – high molecular weight proteins) между оригинальным инсулином гларгин (Лантус) компании Sanofi и его симилярами других фармакологических компаний. Отмечено также, что содержание HMWP в симилярах инсулина гларгин увеличивается в процессе хранения. При этом в оригинальном препарате инсулина гларгин (Лантус) с течением времени концентрация HMWP достоверно ниже по сравнению с препаратами-симилярами с такой же длительностью хранения. Различия оказываются еще более выраженными, если сравнивать концентрацию HMWP в оригинальных препаратах инсулина гларгин (Лантус) и симилярах при температуре хранения +25°C. Правда, следует отметить, что потенциальные клинические эффекты повышенного содержания HMWP не установлены [8].

эндокринология



Еще одним отличием симиляров инсулина является потенциальный риск накопления специфических антител, что может приводить к снижению эффективности действия инсулина. Ранее при использовании животных инсулинов антитела формировались у всех пациентов с СД. Это требовало использования более высоких доз инсулина. Несмотря на то что в настоящее время используются генно-инженерные инсулины, процесс формирования антител к инсулину также отмечен. Образование антител в этой ситуации может сопровождаться агрегацией и образованием макромолекул. Образование агрегантов возможно на всех этапах производства, хранения и введения инсулина [9]. Кроме того, при обсуждении variability действия си-

миляров инсулина необходимо учитывать особенности средств введения инсулина. Большинство пациентов сегодня используют для введения инсулина специальные устройства – шприц-ручки. В сравнительных исследованиях было показано, что сила давления в шприц-ручках одного из симиляров инсулина достоверно выше, чем в оригинальном препарате, что может повлиять на дозирование [10].

Таким образом, в XXI в. перед врачами и пациентами помимо старых проблем инсулинотерапии возникла новая проблема – появление на рынке копий оригинальных препаратов инсулина – симиляров. Учитывая высокую потребность пациентов в препаратах инсулина, завершение сроков патентной защиты

оригинальных препаратов, возможности современного фармакологического производства, появление симиляров инсулина неизбежно. При этом надо понимать, что симиляр никогда не будет на 100% соответствовать оригинальному препарату. Следовательно, фармакокинетика и фармакодинамика, воздействие (например, уровень снижения глюкозы), характер нежелательных явлений симиляра всегда будут отличаться от таковых оригинального препарата. Все вышеперечисленное определяет необходимость информирования врачей и пациентов об особенностях биосимиляров и проведения клинических испытаний симиляров инсулина перед введением в повседневную практику. ❁

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. www.idf.org\diabetesatlas.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Пособие для врачей. М., 2003.
3. De Fronzo R.A., Hendler R., Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes // Diabetes. 1982. Vol. 31. № 9. P. 795–801.
4. Sekhon B.S., Saluja V. Biosimilars: an overview // Biosimilars. 2011. № 1. P. 1–11.
5. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 3. P. 411–419.
6. Home P. Biosimilar insulins // Diabetes Voice. 2011. Vol. 56. № 2. P. 40–43.
7. Roger S.D. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? // Nephrology. 2006. Vol. 11. № 4. P. 341–346.
8. Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A. et al. The emergence of biosimilar insulin preparations – a cause for concern? // Diabetes Technol. Ther. 2012. Vol. 14. № 11. P. 989–996.
9. Schellekens H. The immunogenicity of therapeutic proteins // Discov. Med. 2010. Vol. 9. № 49. P. 560–564.
10. Kramer I., Sauer T. The new ward of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulin // Br. J. Diabetes. Vasc. Dis. 2010. Vol. 10. P. 163–171.

Insulin Therapy: Old and New Problems

O.Yu. Latshev, L.N. Samsonova

Russian Medical Academy for Postgraduate Education

Contact person: Oleg Yuryevich Latshev, elvkasatkina@yandex.ru

The article deals with challenging issue of modern endocrinology – insulin therapy. Insulin therapy is a mainstay of diabetes management; it should mimic endogenous insulin secretion. Despite the long history of practice and research, many aspects of insulin therapy warrant further investigation due to significant differences in effects of exogenous and endogenous insulin. Development of new insulin analogs, use of basal-bolus insulin therapy and introduction of insulin pumps and new educational programs for the patients are associated with better treatment results. In the XXI century, patent protection of original insulins expires and production of generic insulins is initiated. As insulin is a biological agent, generic insulins are regarded as ‘similar’ with significantly different properties. Thus, creation of awareness about the properties and particulars of generic biologicals among medical specialists is needed.

Key words: insulin therapy, similar, biological, generic

5 декабря 2014

Научно-практическая конференция

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

Памяти учителя - профессора М.И. Балаболкина

Председатели конференции:

Петунина Нина Александровна - заведующая кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук

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

Место проведения:

Георгиевский зал отеля Ренессанс Москва Монарх Центр
Адрес: г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 31А, стр.1 (ст. м. «Динамо»)

Начало работы конференции в 9.00

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

**Участие в конференции бесплатное,
по предварительной регистрации**



Самоконтроль гликемии – основа эффективного лечения сахарного диабета

А.Ю. Майоров, О.Г. Мельникова, Ю.И. Филиппов

Адрес для переписки: Александр Юрьевич Майоров, education@endocrincentr.ru

В статье освещаются основные вопросы самоконтроля гликемии (СКГ) при лечении сахарного диабета: терапевтические цели в зависимости от возраста больного, наличия тяжелых осложнений и риска гипогликемии; частота измерений уровня глюкозы крови при различных вариантах сахароснижающей терапии; значение СКГ для пациента и врача и др. Описаны принципы действия фотометрических и электрохимических глюкометров и требования к их точности, принятые Международной организацией по стандартизации для систем СКГ в 2013 г. Перечислены причины ошибок при определении гликемии, такие как попадание на пальцы частиц глюкозы, нарушение установки кода тест-полосок, внешние условия, гематокрит, ацидоз, гиперлипидемия, повышенная или пониженная концентрация кислорода в крови, прием ряда лекарственных препаратов. Представлены структура и правила ведения дневника самоконтроля как основного способа хранения результатов СКГ. Приведены данные международных и российских исследований по оценке эффективности СКГ.

Ключевые слова: самоконтроль гликемии, сахарный диабет, глюкометр

Введение

Традиционными составляющими лечения сахарного диабета (СД) принято считать диету, таблетированные сахароснижающие препараты и инсулин. В последние десятилетия получил развитие еще один полноправный компонент лечения – обучение больных [1, 2]. Самые подробные рекомендации, полученные от врача, не могут охватить все разнообразие жизненных ситуаций, поэтому успешное лечение многих хронических заболеваний, в том числе и СД, невозможно без активного, грамотного и самостоятельного проведения лечения самими больными в амбулаторных условиях. В 1998 г. Всемирная орга-

низация здравоохранения официально признала терапевтическое обучение методом лечения хронических заболеваний [3], и в настоящее время оно стало неотъемлемой частью организации диабетологической помощи. Во многом это оказалось возможным благодаря техническому прогрессу, в частности появлению доступных средств самоконтроля обмена веществ.

Самоконтроль в широком смысле предусматривает учет больными СД, прошедшими обучение, субъективных ощущений, уровня гликемии и других показателей, а также режима питания и физической активности с целью принятия самостоятельных тера-

певтических решений [4]. Более корректным представляется использовать термин «самоконтроль» лишь для обозначения самоконтроля обмена веществ, то есть самостоятельного определения больными некоторых показателей в крови или моче. Используя современные методы экспресс-анализа, больные самостоятельно могут оценить уровень гликемии с точностью, близкой к лабораторной. Поскольку эти показатели определяются в повседневных, привычных больному условиях, они имеют большую ценность для коррекции терапии, чем полученные в стационаре или поликлинике.

Основное условие профилактики и лечения поздних осложнений СД – стабильное поддержание близкого к норме уровня гликемии. Но лишь немногие больные способны чувствовать перепады гликемии от 4 до 13 ммоль/л, а именно в этих пределах чаще всего оказываются показатели пациента. Кроме того, длительно декомпенсированные больные (с постоянным высоким уровнем глюкозы в крови) адаптируются к гипергликемии и чувствуют себя удовлетворительно, а снижение гликемии до нормы воспринимают на первых этапах лечения как гипогликемию. Следовательно, полагаться на субъективные ощущения пациента для оценки состояния углеводного обмена нельзя.

Высказывание одного из основоположников диабетологии Э. Джосли-



на (США) о том, что инсулинотерапия – это потеря времени и средств, если больной не проводит самоконтроля, стало особенно актуальным после внедрения тест-полосок для экспресс-анализа гликемии. Согласно современным представлениям об эффективном лечении пациентов с СД неотъемлемой частью всех программ обучения и длительного наблюдения является регулярный самоконтроль гликемии (СКГ). Получаемые показатели используются пациентом для принятия самостоятельных решений в различных жизненных ситуациях (например, для коррекции дозы гипогликемизирующих препаратов в зависимости от характера питания, планирования двигательных нагрузок и т.д.) [5].

Терапевтические цели при сахарном диабете

Никто не оспаривает утверждения, что содержание глюкозы в крови у больного СД должно быть максимально (насколько это возможно) приближено к норме, напротив, это основное условие профилактики и лечения осложнений СД. Но в то же время следует помнить о безопасном уровне гликемии. Именно поэтому индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого уровня гликемического контроля должны являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Недавно завершившиеся рандомизированные исследования ACCORD [6], ADVANCE [7] и VADT [8] убедительно продемонстрировали важность выбора индивидуальных целей гликемического контроля для каждого пациента в зависимости от возраста, длительности СД, наличия сердечно-сосудистых осложнений. Целевые показатели гликемического контроля для пациентов с СД отражены во многих документах, таких как стандарты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) [9], руководство Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) по лечению СД

Таблица 1. Показатели контроля углеводного обмена* (алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c), %**

Факторы риска	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни < 5 лет
Отсутствие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5	< 7,0	< 7,5
Наличие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 7,0	< 7,5	< 8,0

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

Таблица 2. Соответствие HbA1c среднесуточному уровню глюкозы плазмы крови за последние три месяца

HbA1c, %	Глюкоза плазмы, ммоль/л	HbA1c, %	Глюкоза плазмы, ммоль/л	HbA1c, %	Глюкоза плазмы, ммоль/л	HbA1c, %	Глюкоза плазмы, ммоль/л
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

2 типа [10], российские Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [11]. Последние фактически являются национальными стандартами диагностики и лечения СД. В Алгоритмах даны рекомендации по индивидуализации целей лечения по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) в зависимости от возраста, риска развития тяжелой гипогликемии, выраженности поздних сосудистых осложнений СД, а также от ожидаемой продолжительности жизни пациентов (табл. 1).

Величина HbA1c в качестве интегрального показателя ежедневных колебаний гликемии на протяжении последних трех месяцев наиболее удобна для определения степени компенсации углеводного обмена у пациентов с СД. Определение HbA1c используется как своего рода оценка совместных усилий врача и больного, помогающая увидеть в динамике эффективность проводимого лечения. Получив результат, необходимо объяснить больному, какому среднему уровню глюкозы он соответствует (табл. 2) [11].

Однако не следует забывать, что за уровнем HbA1c стоят показатели препрандиальной (перед приемом пищи) и постпрандиальной (после приема пищи) гликемии. В связи с этим были рекомендованы следующие индивидуальные целевые значения данных показателей, соответствующие целевому HbA1c (табл. 3) [5].

Согласно Алгоритмам в связи с введением индивидуализированных целей лечения понятия «компенсация», «субкомпенсация», «декомпенсация» у взрослых пациентов не используются. После формулировки диагноза необходимо указать целевой уровень гликемического контроля [11]. Цели лечения у беременных с любым типом СД более строгие (табл. 4) [11].

В соответствии с Российским консенсусом по терапии сахарного диабета у детей и подростков [12], рекомендациями ADA [9] и Международного общества по сахарному диабету у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD) [13] цели лечения данной категории пациентов зависят от возраста. При этом в российских рекомендациях



остаются понятия «компенсация», «субкомпенсация» и «декомпенсация» (табл. 5) [11].

Оптимизация лечения с использованием показателя HbA1c требует понимания взаимосвязи между уровнем HbA1c, глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемией. Как показали L. Monnier и соавт., основной вклад (около 70%) в показате-

ли HbA1c, превышающие 10,2%, вносит препрандиальная гипергликемия, а при HbA1c < 7,3% роль препрандиальной гликемии не превышает 30% [14]. Вклад пре- и постпрандиальной гликемии в итоговую величину HbA1c примерно одинаков при варьировании HbA1c от 7,3 до 8,4%. Таким образом, HbA1c может быть хорошим инструментом для формирования лечебной тактики в отношении наиболее первостепенных задач коррекции сахароснижающей терапии. Например, уровень HbA1c > 8,4% указывает на необходимость первоочередного влияния на препрандиальную гликемию, а уровень HbA1c < 7,3% – на постпрандиальную.

Частота самоконтроля гликемии

Профилактика поздних микро- и макрососудистых осложнений СД возможна только при условии длительного поддержания оптимальных показателей гликемии (соответствующих индивидуальным целям лечения) [15]. В свою очередь достижение индивидуальных целевых показателей гликемии возможно лишь путем адекватного СКГ со стороны пациента. При этом среди экспертов во всем мире до сих пор нет единого мнения, с какой частотой необходимо проводить СКГ

у разных групп пациентов с СД [16]. Принято считать, что для больных СД 1 и 2 типа, получающих инсулинотерапию, достижение целей лечения прямо пропорционально зависит от частоты СКГ: чем чаще, тем лучше показатели гликемии. Так, в соответствии с Алгоритмами пациентам с СД 1 типа без осложнений рекомендовано проводить СКГ не менее 4 раз в сутки, а пациентам с СД 2 типа – в зависимости от вида принимаемого лечения и степени компенсации углеводного обмена [11] (табл. 6).

Дополнительное проведение СКГ рекомендуется в следующих случаях:

- ✓ острые заболевания, стресс;
- ✓ изменения в терапии;
- ✓ гипогликемия;
- ✓ беременность;
- ✓ ухудшение значений HbA1c;
- ✓ изменение образа жизни (необычное питание, физические нагрузки, путешествия, перемена часовых поясов и т.д.).

ISPAD дает следующие рекомендации по мониторингу показателей углеводного обмена [13]:

- пациентам, находящимся на интенсифицированной инсулинотерапии или на терапии с использованием инсулиновой помпы, рекомендуется проводить исследование гликемии от 4 до 6 раз в день;
- количество исследований может повышаться при подборе дозы инсулина у пациентов с декомпенсацией СД, при стрессах, интеркуррентных заболеваниях и физических нагрузках;
- определение кетонов в крови или моче должно проводиться при заболеваниях с лихорадкой и/или рвотой, плохом самочувствии и уровне глюкозы плазмы > 14 ммоль/л, особенно при помповой инсулинотерапии, полиурии, сонливости, болях в животе, одышке;
- частота проведения анализа на HbA1c зависит от местных условий и не должна быть реже раза в год. В идеале у маленьких детей необходимо проводить исследование 4–6 раз в год, у детей старшего возраста – 3–4 раза в год.

Таблица 3. Соответствие целевых показателей пре- и постпрандиальной гликемии* целевому уровню HbA1c

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

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

Таблица 4. Показатели контроля углеводного обмена у беременных с СД

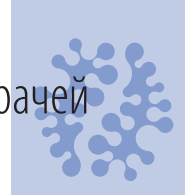
HbA1c, %*	Глюкоза плазмы натощак/перед едой/перед сном/3 ч, ммоль/л	Глюкоза плазмы через час после еды, ммоль/л
≤ 6,0	< 5,1	< 7,0

* Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

Таблица 5. Целевые показатели углеводного обмена у детей и подростков с СД 1 типа, индивидуализированные по возрасту

Возрастные группы	Степень компенсации углеводного обмена	Глюкоза плазмы перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л	Глюкоза плазмы перед сном/ночью, ммоль/л	HbA1c*, %
Дошкольники (0–6 лет)	Компенсация	5,5–9,0	7,0–12,0	6,0 – 11,0	< 8,5, но > 7,5
	Субкомпенсация	9,0–12,0	12,0–14,0	< 6,0 или > 11,0	8,5–9,5
	Декомпенсация	> 12,0	> 14,0	< 5,0 или > 13,0	> 9,5
Школьники (6–12 лет)	Компенсация	5,0–8,0	6,0–11,0	5,5–10,0	< 8,0
	Субкомпенсация	8,0–10,0	11,0–13,0	< 5,5 или > 10,0	8,0–9,0
	Декомпенсация	> 10,0	> 13,0	< 4,5 или > 12,0	> 9,0
Подростки (13–18 лет)	Компенсация	5,0–7,5	5,0–9,0	5,0–8,5	< 7,5
	Субкомпенсация	7,5–9,0	9,0–11,0	< 5,0 или > 8,5	7,5–9,0
	Декомпенсация	> 9,0	> 11,0	< 4,0 или > 10,0	> 9,0

* Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.



Значение самоконтроля гликемии

Контроль гликемии можно рассматривать с двух позиций: пациента и врача. Для пациентов цели СКГ (его смысл) различаются в зависимости от типа заболевания и вида лечения. Так, для больных СД 1 типа основная цель СКГ – расчет дозы инсулина, способной не только «распределить по тканям» содержащуюся в предстоящей еде глюкозу, но и нормализовать гликемию в случае неудовлетворительного исходного показателя (для этого рекомендовано проводить СКГ перед каждым приемом пищи). Существуют и другие цели, актуальные для пациентов с СД 1 типа:

- профилактика гипогликемии (рекомендовано дополнительно проводить СКГ перед физической нагрузкой и во время занятий, а также перед сном);
- профилактика гипергликемии (рекомендован более частый СКГ во время интеркуррентных заболеваний или травм, при сильном стрессе, в период беременности).

У пациентов с СД 2 типа цели СКГ (как и рекомендуемая частота измерений) зависят от вида получаемой терапии:

- ✓ при интенсифицированной базисно-болюсной инсулинотерапии цели проведения СКГ такие же, как и для пациентов с СД 1 типа;
- ✓ при лечении диетой и физическими нагрузками, пероральными сахароснижающими препаратами, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) в виде моноили комбинированной терапии, а также при сочетании с препаратами инсулина продленного действия основной задачей СКГ считают обеспечение пациента и врача доказательствами необходимости изменения лечения или сохранения прежней терапии. Для пациентов этой группы результаты СКГ, как правило, не являются поводом для принятия немедленных решений об изменении лечения, но должны стать поводом для обращения к врачу с целью коррекции терапии.

Таким образом, частое проведение СКГ, безусловно, необходимо пациентам с СД, получающим интенсифицированную инсулинотерапию, независимо от типа заболевания как средство для принятия правильного решения в отношении дозы препарата. Правильность принятых решений в свою очередь зависит от качества обучения пациента. По результатам СКГ опытный врач может выявить и восполнить недостаток знаний больного об оптимальных способах поддержания целевых показателей гликемии в разных ситуациях.

Для врача результаты СКГ – основной источник информации для принятия решения о дальнейшем лечении СД или дополнительном обучении пациента. Результаты СКГ, проводимого регулярно по определенной схеме, представленные в удобном для понимания и интерпретации формате, позволяют понять индивидуальные закономерности изменения гликемии под действием различных факторов. Только путем анализа результатов СКГ возможно скорректировать сахароснижающую терапию, поведение пациента, его диету и другие аспекты жизни для длительного поддержания оптимальных показателей гликемии.

В 2007 г. IDF опубликовала Руководство по контролю постпрандиальной гликемии [17], которое было обновлено в 2011 г. [18]. Целью Руководства было представление данных, которые характеризуют взаимосвязь между уровнем постпрандиальной гликемии и развитием осложнений СД. На их основании были разработаны рекомендации по правильному контролю показателей постпрандиальной гликемии при СД 1 и 2 типа. Согласно Руководству СКГ в настоящее время является оптимальным методом оценки содержания глюкозы в плазме, уровень доказательности очень высокий. Однако для достижения целей гликемического контроля требуется обучение больных проведению СКГ, интерпретации полученных результатов и правильному составлению режима лечения. Кроме того, кли-

Таблица 6. Частота самоконтроля гликемии

Тип СД, вид терапии	Частота самоконтроля
СД 1 типа	Не менее 4 раз ежедневно
СД 2 типа в дебюте заболевания или при декомпенсации	Ежедневно несколько раз
СД 2 типа, интенсифицированная инсулинотерапия	Не менее 4 раз ежедневно
СД 2 типа, пероральная сахароснижающая терапия и/или лечение агонистами рецепторов ГПП-1 и/или базальным инсулином	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
СД 2 типа, лечение готовыми смесями инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
СД 2 типа, диетотерапия	1 раз в неделю в разное время суток
СД любого типа во время беременности	Не менее 7 раз в сутки (перед едой и через час после приема пищи, на ночь, при необходимости в 3 и 6 ч)

ницисты должны обладать опытом интерпретации данных СКГ, назначать соответствующие препараты и осуществлять частое наблюдение в целях своевременной коррекции режима лечения, если это потребуются.

Технические вопросы самоконтроля гликемии

Особенности СКГ при помощи глюкометров

В настоящее время для быстрого определения гликемии применяют фотометрические и электрохимические приборы. Основными ферментами, используемыми в глюкометрах, являются глюкозооксидаза и глюкозодегидрогеназа. В фотометрических глюкометрах (Betachek, Accu-Chek Active) ферменты тест-полосок вступают в реакцию с глюкозой исследуемой крови, в результате меняется цвет тестовой зоны (пропорционально уровню гликемии). Это изменение регистрируется с помощью спектрометра. В других глюкометрах (OneTouch Ultra, OneTouch Ultra Easy, OneTouch Select, OneTouch Select Simple, OneTouch Verio Pro+, Contour TS, Accu-Chek Performa,



Accu-Chek Performa Nano, IME-DC, Clever Chek, iCheck, Bionime, Са-теллит Плюс, Са-теллит Экспресс) используются электрохимические методы. В большинстве электрохимических систем применяется технология амперометрии, то есть измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови.

Основными характеристиками работы глюкометров являются точность и воспроизводимость. Точность (правильность) прибора определяется как степень близости среднего значения, рассчитанного на основании серии результатов измерений, к принятому референсному показателю, полученному в лабораторных условиях. Показателем точности обычно является значение систематической погрешности. Следовательно, при высокой точности прибора каждое из измерений может не соответствовать референсному и разброс их может быть велик, однако среднее значение показателей максимально приближено к лабораторному. В свою очередь воспроизводимость – это степень близости друг к другу результатов измерений. В идеале значения, отражаемые прибором, должны быть и точными, и воспроизводимыми.

В 2003 г. Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO) предложила стандарт для систем мониторинга уровня глюкозы крови – ISO 15197 [19]. В соответствии с документом 95% результатов гликемии должны находиться в диапазоне $\pm 0,83$ ммоль/л от результатов, полученных контрольным методом, при концентрации глюкозы крови $< 4,2$ ммоль/л и в диапазоне $\pm 20\%$ при уровне глюкозы крови $\geq 4,2$ ммоль/л. Подавляющее большинство представленных на рынке глюкометров отвечают этому требованию минимальной приемлемой точности. Однако стоит иметь в виду, что в 5% случаев регистрируемые прибором значения могут значительно выходить за обозначенные пределы,

что крайне нежелательно в ситуациях, требующих частого СКГ. В 2013 г. ISO выпустила обновленную версию стандарта ISO 15197, в которую внесены следующие изменения [20]:

- ✓ в области высоких значений глюкозы крови требования к точности системы стали более строгими, а именно: 95% полученных результатов должны укладываться в диапазон $\pm 15\%$ при концентрации глюкозы $\geq 5,55$ ммоль/л и в диапазон $\pm 0,83$ ммоль/л при концентрации глюкозы $< 5,55$ ммоль/л;
- ✓ впервые появились требования к гематокриту и интерферирующим веществам.

При оценке полученного показателя гликемии необходимо помнить, что на результат может влиять ряд факторов:

- содержание глюкозы в венозной, капиллярной и артериальной крови различно;
- концентрация глюкозы на 10–15% выше в плазме, чем в цельной крови, а подавляющее большинство глюкометров, представленных на российском рынке, откалиброваны по плазме. Именно поэтому врачам следует указывать целевые показатели глюкозы плазмы и не заставлять пациентов пересчитывать значения на цельную кровь;
- попадание на пальцы частиц глюкозы (из фруктов, сока, меда или таблеток глюкозы, например, при купировании гипогликемии) приводит к завышенному результату, поэтому перед проколом пальца необходимо вымыть руки;
- протирание пальца спиртовой салфеткой может повлиять на результат, поэтому лучше просто вымыть руки. Но если проводится дезинфекция кожи с помощью спирта (например, в медицинском учреждении), то перед проколом пальца необходимо дождаться, когда спирт испарится, или протереть палец сухой салфеткой;
- кодирование глюкометра под характеристики тест-полосок представляет определенную

сложность. Значительное число пациентов допускают ошибки в установке кода тест-полосок, что может приводить к погрешности измерений уровня глюкозы крови в сторону как завышения, так и занижения показателя (в пределах от -37 до +29%) [21]. Следует отметить, что в настоящее время имеются глюкометры, не требующие установки кода (Contour TS, OneTouch Select Simple, Accu-Chek Mobile), или с заранее предусмотренным единым кодом 25 (OneTouch Select, OneTouch Ultra Easy);

- внешние условия – обычно приборы работают с приемлемой точностью на высоте до 3000 м над уровнем моря, при температуре 10–40°C и влажности 10–90%;
- гематокрит – наиболее точно большинство тест-полосок работает при гематокрите в диапазоне 30–55% [22]. При низких значениях гематокрита (анемия, применение диализа) результаты завышаются, при высоких (полицитемия, выраженная дегидратация) – занижаются;
- ацидоз может приводить к ложно заниженным результатам измерения глюкозы крови, тогда как алкалоз завышает значения глюкозы крови на глюкометре [23]. Это очень важно при диабетическом кетоацидозе, в связи с чем он является ограничением для использования практически всех глюкометров, за исключением нового госпитального глюкометра OneTouch Verio Pro+;
- гиперлипидемия – высокие концентрации холестерина (> 18 ммоль/л) и триглицеридов (> 34 ммоль/л) могут привести к занижению уровня гликемии [22];
- концентрация кислорода в крови – при хронических obstructивных заболеваниях легких (при снижении насыщения крови кислородом) отмечается завышение показателей гликемии [24], а у пациентов, получающих кислородотерапию, уровень глюкозы в крови может оказаться заниженным;



- прием лекарственных препаратов – известен ряд лекарственных препаратов, прием которых должен учитываться при анализе данных СКГ. Влияние этих препаратов может быть разным в зависимости от используемого фермента. К ним относятся аскорбиновая кислота в концентрациях, значительно превышающих физиологические, ацетаминофен, леводопа [25], лекарственные средства, содержащие другие углеводы (мальтоза, ксилоза, галактоза, икодекстрин), – растворы для перитонеального диализа, некоторые иммуноглобулины [26];
- истекший срок использования или неправильные условия хранения тест-полосок.

Стоимость аппаратов и тест-полосок для СКГ может показаться очень высокой. Однако необходимо признать, что достичь стабильной компенсации СД и проводить интенсивную инсулинотерапию возможно только при СКГ. В конечном итоге это позволит сократить затраты на госпитализацию больного и лечение осложнений, которые развиваются вследствие плохого контроля заболевания.

Получение образца крови

Для проведения СКГ прежде всего должна быть получена капля крови. Для забора крови удобно пользоваться специальным устройством (автоматической ручкой-прокальвателем), позволяющим регулировать глубину прокола и сделать его менее болезненным. Прокол лучше делать на боковых поверхностях концевой фаланги пальца, где меньше нервных окончаний. Если руки перед забором крови вымыть, нет необходимости дезинфицировать их спиртом или другим антисептиком. Примесь спирта или другой жидкости может исказить результаты исследования, кожа должна быть сухой.

Можно также использовать образцы капиллярной крови, полученные из альтернативных мест – плеча, предплечья, области большого пальца на ладони, бедра

или икры ног [27]. Однако следует помнить, что капиллярная кровь из кончика пальца быстрее отражает изменения уровня глюкозы крови. В связи с этим измерение с использованием крови, полученной из альтернативных мест, рекомендуется только в стабильном состоянии (непосредственно перед приемом пищи или перед сном) и, наоборот, не рекомендуется в ближайшее время после приема пищи, когда уровень глюкозы крови быстро повышается, после введения инсулина короткого действия, когда уровень глюкозы крови может быстро снижаться, а также после физической нагрузки, во время сопутствующих заболеваний (повышенная температура тела), при гипогликемии.

Контроль гликемии в медицинских учреждениях

Применение глюкометров в медицинских учреждениях уже стало обычной практикой. Это объясняется возможностью быстрого и простого получения результата, зачастую прямо у постели больного, что значительно сокращает время на принятие решения о дальнейшем обследовании или лечении, поскольку больше не возникает задержек, связанных с транспортировкой образца крови и его подготовкой, а результаты теста оперативно становятся доступными непосредственно в месте наблюдения пациента. Однако системы для мониторинга уровня глюкозы крови, которые подходят для персонального использования в домашних условиях, могут не отвечать требованиям для проведения тестирования в медицинском учреждении. Контаминация глюкометров кровью может способствовать распространению опасных инфекций. Так, результаты исследования свидетельствовали о передаче как минимум 20 различных гемоконтактных патогенов при использовании глюкометра для тестирования большого количества пациентов в медицинских учреждениях [28–31]. Как пациенты, так и персонал

больниц подвергаются риску воздействия вирусов, передающихся с кровью, среди которых вирусы гепатита В и С, а также вирус иммунодефицита человека [30].

Данные, собранные в отношении распространенности видимой или скрытой контаминации кровью глюкометров для проведения анализа у постели больного, показали, что кровью были контаминированы в среднем 30,2% глюкометров, использовавшихся у большого количества пациентов, и 48,2% глюкометров, использовавшихся в отделениях интенсивной терапии [29].

В настоящее время существуют портативные глюкометры, специально разработанные для применения в условиях медицинских учреждений. На российском рынке это глюкометр OneTouch Verio Pro+, который сконструирован таким образом, чтобы максимально снизить риск контаминации и последующей передачи патогенных микроорганизмов. Он оснащен кнопочным инжектором тест-полоски, что минимизирует контакт с кровью. Но главное, что данный глюкометр можно дезинфицировать для минимизации риска передачи инфекции. Система позволяет анализировать уровень глюкозы в капиллярной, венозной и артериальной крови, что немало важно для экстренной медицины. В глюкометре используется новая высокоспецифичная к глюкозе ферментная технология ФАД-ГДГ (флавин-адениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназа), и проведенные исследования показали соответствие точности прибора требованиям ISO 15197 (2013 г.). Кроме того, глюкометр OneTouch Verio Pro+ учитывает влияние 57 наиболее часто встречающихся экзогенных и эндогенных веществ (интерферентов), таких как креатинин, молочная кислота, липиды, холестерин, мальтоза, галактоза, ксилоза и многие лекарственные вещества. Новая технология позволяет нивелировать влияние кислорода на результат, благодаря чему глюкометр можно использовать в условиях оксигенотерапии.

эндокринология



Дневник самоконтроля

Существуют различные способы учета и последующей оценки результатов СКГ, но основным является дневник самоконтроля, применяемый повсеместно. Для пациента он служит базисом для самостоятельного лечения и его последующего обсуждения с врачом. Определяя уровень глюкозы в разное время в течение суток, больной сам может менять дозы сахароснижающих препаратов или корректировать питание, добиваясь приемлемых значений глюкозы, позволяющих предотвратить развитие тяжелых осложнений. Несмотря на простоту, значение такого способа учета результатов неоднозначно. Ведение дневника самоконтроля позволяет решить следующие задачи:

1) накопить данные о колебаниях гликемии в зависимости:

- от времени суток;
- приемов пищи, ее объема и состава;
- лечения (дозы сахароснижающих препаратов);
- физической активности и др.;

2) собрать данные о гликемии, рационе питания (в том числе количестве углеводов), дозах сахароснижающих препаратов, физической активности и других значимых для лечения СД событиях в удобной для понимания форме;

3) оценить частоту угрожающих здоровью и жизни пациентов событий, связанных с лечением СД, таких как гипогликемия, выраженная гипергликемия, кетоз и др.;

4) оценить действия, предпринимаемые пациентом для поддержания оптимальных показателей углеводного обмена.

У пациента с СД 1 типа в структуре дневника самоконтроля предусматривается несколько обязательных разделов: «Значения глюкозы крови», «Дозы вводимого инсулина», «Количество хлебных единиц» (углеводов пищи). В графе «Примечания» могут быть отражены эпизоды гипогликемии, сопутствующие заболевания, физическая активность, наличие кетоновых тел, уровень артериального давления и т.д. В дневнике больного СД

2 типа, не получающего инсулина, соответственно имеется графа «Сахароснижающие препараты», а графа «Хлебные единицы» отсутствует, кроме того, должна быть предусмотрена возможность периодической регистрации массы тела. При каждом посещении врача пациенту следует показывать дневник самоконтроля и обсуждать возникающие проблемы.

Эффективность самоконтроля гликемии

Эффективность СКГ можно оценить по суррогатным параметрам (например, по влиянию результатов СКГ на принятие решения об изменении лечения) или конечным точкам (степень улучшения показателей под влиянием того или иного режима СКГ). Самым крупным исследованием, посвященным изучению влияния контроля СД, в том числе СКГ, на частоту и степень тяжести поздних осложнений, явилось многоцентровое исследование по контролю сахарного диабета и его осложнений DCCT [32], которое проводилось с 1982 по 1993 г. в 29 диабетологических центрах США и Канады. В исследовании участвовал 1441 больной СД 1 типа. Пациенты были разделены на две группы. Одним пациентам назначалась традиционная инсулинотерапия, а другим – интенсивная. Цель традиционной терапии – клиническая компенсация: отсутствие симптомов гипергликемии, кетонурии, частых и тяжелых гипогликемий. Достигалось это за счет одной или двух инъекций инсулина, не очень частого СКГ, обучения принципам диеты. Больные, как правило, не проводили ежедневной самостоятельной коррекции доз инсулина, обследование делали один раз в три месяца. При интенсивной терапии преследовались те же клинические цели, а также поддержание гликемии, максимально приближенной к норме. Интенсивная терапия предусматривала режим многократных инъекций инсулина (3 раза в день и более) или использование носимого дозатора инсулина (помпы), частый СКГ (4 раза в день и чаще)

и обучение больных принципам самостоятельной коррекции доз инсулина. Пациенты посещали свой центр ежемесячно. Кроме того, осуществлялся регулярный контакт с врачом по телефону. На протяжении всего исследования показатель HbA1c в группе интенсивного лечения поддерживался на уровне, близком к 7%, тогда как в группе традиционной инсулинотерапии он был около 9% (то есть таким же, как исходный). Было показано, что развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии в группе интенсивной терапии снизилось почти на 60%, тяжелой непролиферативной и пролиферативной ее форм, требующих лазеркоагуляции, – наполовину. В результате интенсивной терапии на 34–56% уменьшилась частота диабетической нефропатии, оцениваемой по экскреции белка с мочой, а также статистически достоверно частота клинической нейропатии (на 60%) и макрососудистых осложнений (на 41%).

В настоящее время большинство исследований доказали эффективность программ обучения больных и СКГ по ряду клинических, метаболических и медико-социальных параметров [2, 33, 34]. Проведены и отечественные исследования по длительному наблюдению больных после обучения, в которых оценивались динамика различных показателей, а также частота развития поздних осложнений СД 1 типа [35]. Так, с 1990 по 2005 г. в Эндокринологическом научном центре наблюдали группу больных СД 1 типа после программы лечения и обучения с целью поиска и оценки факторов, определяющих возможность поддержания компенсации углеводного обмена на долгосрочной основе. Наиболее интересной представляется оценка эффективности длительного наблюдения больных СД 1 типа по параметрам поведения, связанного с заболеванием. Она проводилась по следующим показателям: наличие дневника самоконтроля с записями, частота СКГ (число измерений за последние четыре недели, частота самостоятельного изменения дозы инсулина). До обучения ни один



больной не вел дневник самоконтроля, а уже через год после обучения 68% пациентов имели такие дневники с записями результатов СКГ, количества хлебных единиц, дозы инсулина и других необходимых показателей (HbA1c, эпизоды гипогликемии и т.д.). Через 7 и 15 лет после программы обучения количество таких пациентов уменьшилось и составило 33 и 29% соответственно. У больных, ведущих дневник самоконтроля, HbA1c был достоверно ниже ($8,3 \pm 1,5\%$), чем у пациентов без дневника ($9,4 \pm 1,9\%$, $p < 0,01$). Следует отметить, что в группе интенсивного наблюдения количество больных, ведущих дневник, было достоверно больше (42 и 22% соответственно, $p < 0,05$). Если через год после обучения около 60% больных выполняли СКГ более 2 раз в сутки ежедневно, то через 15 лет их число составило 43%. У этих больных наблюдался значительно более низкий уровень HbA1c ($8,4 \pm 1,9\%$), чем у пациентов, проводивших измерения менее 2 раз в сутки ($9,7 \pm 1,8\%$, $p < 0,01$). Была установлена отрицательная корреляционная связь уровня HbA1c с частотой самостоятельных измерений гликемии ($r = -0,489$, $p < 0,001$).

Таким образом, проведение СКГ с достаточной частотой в сочетании с коррекцией доз инсулина соответственно этим показателям является важным аспектом для поддержания компенсации углеводного обмена. Были также установлены различия в частоте СКГ по группам. Данный показатель в группе больных с интенсивным длительным наблюдением был достоверно выше и составил в среднем 26,1 \pm 17,7 раза в неделю по сравнению с группой традиционного наблюдения – 10,3 \pm 9,5 раза в неделю ($p < 0,001$). Кроме того, выявлены статистически значимые различия между группами в отношении количества пациентов, проводивших регулярный (более 2 раз в день) СКГ: 79% – при интенсивном наблюдении, в то время как в группе традиционного наблюдения – 27% ($p < 0,01$). Следовательно, необходимым компонентом в организации интенсивного длительного наблюдения является оценка качества

проведения СКГ, включающая достаточную частоту измерений, изменение доз инсулина в зависимости от данных показателей и заполнение дневника самоконтроля.

Новые методы самоконтроля гликемии

В некоторых случаях, когда требуется очень частое определение уровня глюкозы крови (например, подозрение на гипогликемию), может быть установлено устройство, которое будет измерять глюкозу постоянно. Непрерывное мониторирование гликемии – относительно новая технология наблюдения за больными СД [36]. Для этого в подкожный жир вводится сенсор, который измеряет уровень глюкозы и передает эти данные в устройство для хранения. Сенсор может работать в течение трех – пяти дней. Он определяет глюкозу в тканевой жидкости и переводит эти значения в значения глюкозы крови (для этого необходимо несколько раз в день вносить в данное устройство результаты измерений, сделанных на обычном глюкометре). К СКГ можно отнести только мониторирование в режиме реального времени, когда пациент видит на экране свой уровень глюкозы, что помогает предотвратить наступление гипо- или гипергликемии. Все используемые в настоящее время устройства показывают подробный график изменений гликемии во времени, подают сигналы тревоги о выходе гликемии за пределы индивидуальных целевых показателей, а также обладают другими функциями. Пока эти устройства достаточно дороги и имеют ряд технических недостатков, но со временем могут появиться и простые неинвазивные методы СКГ.

Некоторые аспекты качества медицинских изделий

С момента открытия инсулина в 1921 г. различные медицинские изделия стали широко использоваться в лечении диабета и выявлении его осложнений, например инсулиновые шприцы и шприц-ручки, офтальмоскопы, устройст-

ва для оценки периферической нервной системы. За последние 40 лет произошел переворот в области медицинских изделий, ознаменованный началом использования устройств для мониторинга глюкозы крови в домашних условиях [37] и постепенным внедрением инсулиновых помп [38]. Сегодня применение индивидуальных и профессиональных глюкометров стало обычной практикой. Использование инсулиновой помпы растет во многих странах и является средством выбора лечения молодых пациентов с СД 1 типа. Одной из последних инновационных разработок в диабетологии являются системы непрерывного мониторинга глюкозы крови, которые, работая в режиме реального времени, помогают улучшать не только гликемический контроль, но и качество жизни пациентов.

На фоне масштабного применения медицинских изделий повышается вероятность ошибок их использования (человеческий фактор или недостатки изделия) [39]. Так, с 2004 по 2008 г. в США зарегистрировано 12 672 обращения в Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) по поводу серьезных нежелательных явлений (гипогликемии, гипергликемии, госпитализации, неправильного медикаментозного лечения и др.), ассоциированных с функциональными ошибками глюкометров. В период 1997–2009 гг. зарегистрировано 100 летальных исходов, 13 из которых были связаны с использованием систем с PQQ-зависимой глюкозодегидрогеназой: измерение уровня глюкозы крови у пациентов, принимавших препараты с «неглюкозными» сахарами, давало ложно завышенные результаты и влекло неправильный расчет вводимой дозы инсулина, приводящий к тяжелой гипогликемии и коме [40]. Необходимо отметить, что в настоящее время данный фермент не используется в системах контроля уровня глю-

эндокринология



kozy крови. В нашей стране регистрация неблагоприятных последствий применения медицинских изделий не ведется, что сопряжено с угрозой для здоровья пациентов. Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) (2013 г.) считает, что подобные проблемы могут быть связаны с недостатками действующей системы регистрации медицинских изделий, а именно отсутствием обязательного пострегистрационного надзора [41]. Пострегистрационный (или постмаркетинговый) надзор представляет собой непрерывный надзор за побочными реакциями после применения лекарственных средств/использования изделий медицинского назначения и другими неблагоприятными для здоровья явлениями с целью обнаружения потенциальных проблем безопасности выпускаемых лекарственных средств/медицинских изделий. Такой надзор, в частности, обеспечивается усилиями производителей и независимых институтов в результате проведения пострегистрационных клинических исследований безопасности продукта. В США

и Европе пострегистрационный надзор является обязательным для лекарственных средств, в России нет. В то же время в отношении медицинских изделий и в Европе, и в России процедура пострегистрационного надзора отсутствует, в отличие от США. Не проводится сбор необходимых данных об инсулиновых помпах, инсулиновых шприцах и шприц-ручках, глюкометрах и т.д., поэтому редко удается выявить потенциальные неисправности или дефекты этих медицинских изделий. Данным вопросом серьезно озаботились в Европе представители медицинского сообщества и индустрии, общественные и профессиональные организации, и, очевидно, в скором времени соответствующие структуры Европейского союза ждет реформирование, результатом которого будет внедрение пострегистрационного надзора за рынком изделий медицинского назначения [41].

В связи с тем что в нашей стране подобных изменений не предвидится, клиницистам стоит действовать проактивно и обращать внимание на наличие пострегистрационных клинических исследований, проводимых независимыми инс-

титутами или производителями. Подобные исследования проводятся для глюкометров (OneTouch Select, OneTouch UltraEasy, Accu-Chek Performa Nano, Accu-Chek Active и др.), инсулиновых помп (Minimed, OneTouch Ping и др.).

Заключение

Учитывая, что СД является хроническим заболеванием, которое требует длительного амбулаторного наблюдения за больными, его эффективная терапия на современном уровне предусматривает обязательное проведение СКГ. Оптимальный способ СКГ следует подбирать для каждого пациента в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии и других факторов. Необходимо помнить, что сам по себе СКГ не улучшает компенсации, это происходит лишь в том случае, если обученный пациент использует его результаты как отправную точку для принятия правильных решений в отношении значимых для лечения СД событий (питание, физическая активность, доза сахароснижающих препаратов и др.). Именно в этом случае СКГ будет оказывать наиболее значимое влияние на результаты лечения. ☼

Литература

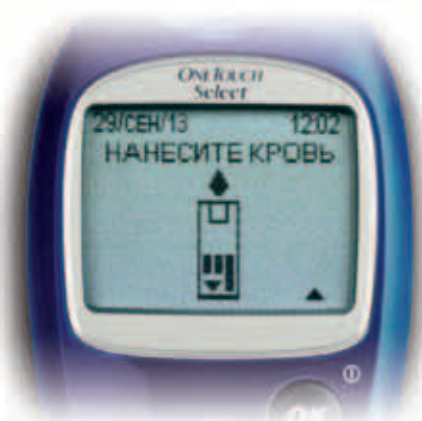
1. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. М.: Реафарм, 2004. 193 с.
2. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Обучение больных сахарным диабетом: Руководство для эндокринологов / под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина для Вас, 2007.
3. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ, 1998. М.: Митра-Пресс, 2001.
4. Старостина Е.Г., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Современные методы и средства самоконтроля обмена веществ при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 1994. № 1. С. 36–39.
5. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 1. P. S11–S66.
10. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-е изд. М., 2013.
12. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. 2010. Спецвып. № 1. С. 1–8.
13. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium // Pediatr. Diabetes. 2009. Vol. 10. Suppl. 12.
14. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c) // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 881–885.

ONE TOUCH Select® (ВанТач Селект)



**Измерить сахар?
Это просто!**

**Наиболее рекомендуемый глюкометр
для людей с сахарным диабетом
2 типа, начинающих инсулинотерапию.¹**



ПРОСТО

Меню НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

- ✓ Пошаговая инструкция и сообщения об ошибках на РУССКОМ ЯЗЫКЕ



**БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ
линия LifeScan в России:
8-800-200-83-53
www.lifescan.ru**



УДОБНО

- ✓ Тест-полоски OneTouch Select® в одном коде "25"
- ✓ Отметки "до" и "после" еды



ТОЧНО

**Стабильно точные
результаты**

- ✓ Использование глюкозоспецифического фермента
- ✓ Точность измерений доказана клиническими исследованиями²

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

¹ Исследование DFU Russia, июнь 2011, GfK Russia. Исследование проводилось среди эндокринологов РФ.

² Клиническая оценка тест-полосок OneTouch Select® в период с марта 2008 по июнь 2010 на основе собранных и проанализированных образцов капиллярной крови в течение 25 клинических исследований показала соответствие критериям ISO.



15. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011.
16. *Parkin C.G., Hinmen D., Campbell R.K. et al.* Effective use of paired testing in type 2 diabetes // *Diabetes educ.* 2009. Vol. 35. № 6. P. 915–927.
17. Guideline for Management of Postmeal Glucose. International Diabetes Federation, 2007.
18. Guideline for Management of Postmeal Glucose in Diabetes. International Diabetes Federation, 2011.
19. ISO 15197: In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2003(E)). Geneva: International Organization for Standardization, 2003.
20. ISO 15197: In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2013(E)). Geneva: International Organization for Standardization, 2013.
21. *Raine C.H., Schrock L.E., Edelman S.V. et al.* Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2007. Vol. 1. № 3. P. 205–210.
22. *Barry H., Ginsberg B.H.* Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 903–913.
23. *Tonyushkina K., Nichols J.H.* Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 971–980.
24. *Ervin K.R., Kiser E.J.* Issues and implications in the selection of blood glucose monitoring technologies // *Diabetes Technol. Ther.* 1999. Vol. 1. № 1. P. 3–11.
25. *Bishop M.L., Fody E.P., Schoeff L.E.* Clinical chemistry: principles, procedures, correlations. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
26. *Schleis T.G.* Interference of maltose, icodextrin, galactose, or xylose with some blood glucose monitoring systems // *Pharmacotherapy.* 2007. Vol. 27. № 9. P. 1313–1321.
27. *Haupt A., Berg B., Paschen P. et al.* The effects of skin temperature and testing site on blood glucose measurements taken by a modern blood glucose monitoring device // *Diabetes Technol. Ther.* 2005. Vol. 7. № 4. P. 597–601.
28. *Klonoff D.C., Perz J.F.* Assisted monitoring of blood glucose: special safety needs for a new paradigm in testing glucose // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010. Vol. 4. № 5. P. 1027–1031.
29. *Louie R.F., Lau M.J., Lee J.H. et al.* Multicenter study of the prevalence of blood contamination on point-of-care glucose meters and recommendations for controlling contamination // *Point of Care.* Vol. 4. № 4. P. 158–163.
30. Injection safety. Fact sheet № 231. Revised October 2006 // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs231/en/index.html.
31. *Beltrami E.M., Williams I.T., Shapiro C.N., Chamberland M.E.* Risk and management of blood-borne infections in health care workers // *Clin. Microbiol. Rev.* 2000. Vol. 13. № 3. P. 385–407.
32. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
33. *Mühlhauser I., Berger M.* Patient education – evaluation of a complex intervention // *Diabetologia.* 2002. Vol. 45. № 12. P. 1723–1733.
34. *Plank J., Köhler G., Rakovac I. et al.* Long-term evaluation of a structured outpatient education programme for intensified insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: a 12-year follow-up // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. № 8. P. 1370–1375.
35. *Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М. и др.* Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет.* 2005. № 3. С. 52–58.
36. *Hermanides J., Phillip M., DeVries J.H.* Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes: pros and cons // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S197–S201.
37. *Skyler J.S., Lasky I.A., Skyler D.L. et al.* Home blood glucose monitoring as an aid in diabetes management // *Diabetes Care.* 1978. Vol. 1. № 3. P. 150–157.
38. *Pickup J.C., Keen H., Parsons J.A., Alberti K.G.* Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia // *BMJ.* 1978. Vol. 1. P. 204–207.
39. www.pointofcare.net/virginia/FDA_8-11-11.pdf.
40. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation.
41. www.easd.org.

Self-Monitoring of Blood Glucose: a Mainstay of Effective Diabetes Treatment

A.Yu. Mayorov, O.G. Melnikova, Yu.I. Filippov

Endocrinology Research Center

Contact person: Aleksandr Yuryevich Mayorov, education@endocrincentr.ru

The authors discuss key issues of self-monitoring of blood glucose (SMBG) in diabetic patients, such as: therapeutic goals according to patient's age, presence of severe complications and risk of hypoglycemia; frequency of blood glucose measuring depending on the blood glucose lowering drug choice; SMBG implications for the patient and physician, etc. Operating principles of photometry and electrochemical glucometers are addressed along with the current International Organization for Standardization accuracy standards for SMBG-systems (2013).

The authors have listed common causes of errors in glucose measurement including skin contact with glucose particles, failed strip code setting, environmental conditions, abnormal hematocrit, acidosis, hyperlipidemia, hypo- or hyperoxemia, administration of some drugs. The structure and filling rules of patient diary as a main source of SMBG data are presented. International and Russian studies assessing SMBG efficacy are discussed.

Key words: self-monitoring of blood glucose, diabetes, glucometer

Эндокринология

ФЕВРАЛЬ 2015

24 ФЕВРАЛЯ

ЮБИЛЕЙНЫЕ ЧТЕНИЯ,

ПОСВЯЩЕННЫЕ:

- 90-летию со дня основания общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
- 90-летию ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- 60-летию журнала «Проблемы эндокринологии»
- 25-летию со дня открытия Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

25-27 ФЕВРАЛЯ



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и государственные регистры сахарного диабета и его осложнений.
2. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии.
3. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии.
4. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета.
5. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета.
6. Сахарный диабет у детей и подростков.
7. Помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование гликемии.
8. Ожирение и метаболический синдром. Профилактика сахарного диабета и его осложнений.
9. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
10. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом.
11. Сочетанная эндокринная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.
12. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом.
13. Сахарный диабет и онкология.
14. Редкие формы сахарного диабета.
15. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

28 ФЕВРАЛЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
- Медуллярный рак щитовидной железы.
- Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз.
- Инциденталомы надпочечников.
- Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма).
- Адреноренальная опухоль.
- Инсулинома.
- Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны (карциноидные опухоли).
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Ленинский пр-т, 32А
здание Российской
академии наук.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

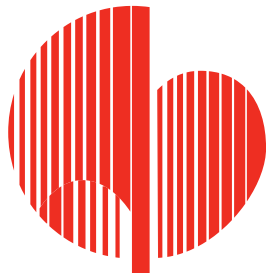
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЙ:

WWW.RUSENDO.COM



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Министерства здравоохранения РФ

Российское медицинское общество
по артериальной гипертонии



II ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Приём тезисов до 1 ноября 2014 г.
на сайте www.gipertonik.ru

МОСКВА • 11–12 декабря 2014 г.



XVIII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
с международным участием
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
IV ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ
V ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР
13–15 февраля 2015 г.

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе XVIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», IV Евразийского форума по редким болезням и V Форума детских медицинских сестер. Программа конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и др.

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

На церемонии открытия конгресса – 13 февраля 2015 г. в 18.00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии** (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия конгресса – 15 февраля 2015 г. – будут подведены итоги **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2014 г., тезисы для публикации – до 13 декабря, заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря, конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря, работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2015 г., регистрация участников школ – до 19 января.

Информацию по вопросам участия в конгрессе, форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на вэб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru
Адрес оргкомитета конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1,
Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

22-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2015»
13–15 февраля 2015 г.

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVIII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», IV Евразийским форумом по редким болезням и V Форумом детских медицинских сестер пройдет 22-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2015», на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10 000 человек.

Основные разделы выставки

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по тел. 8 (495) 631-14-12, 681-76-65
e-mail: zmir@sumail.ru

4–5 декабря 2014 г.
Следите за новостями на сайте OSSN.RU

ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ

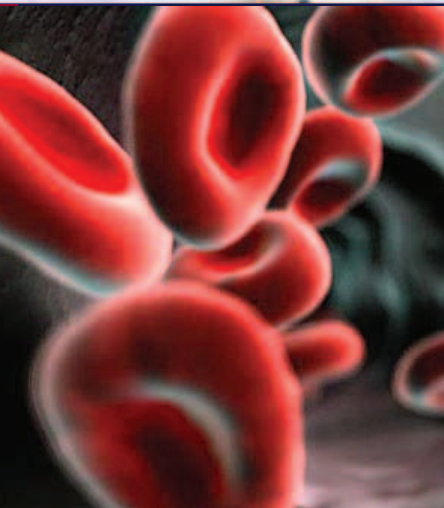
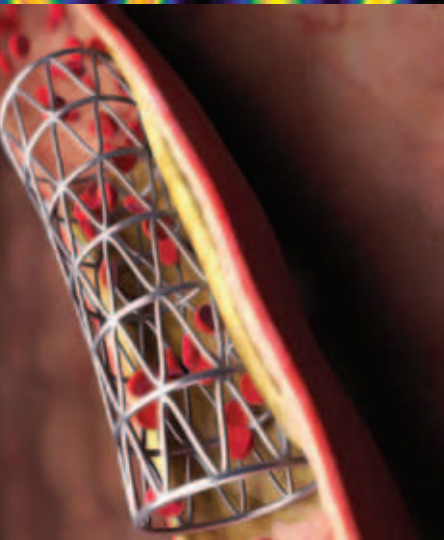
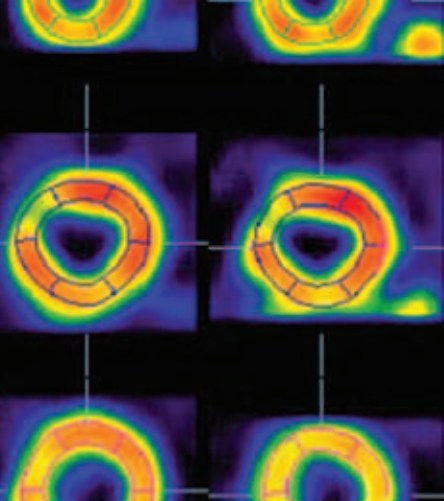


РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



СЕРДЕЧНАЯ'2014
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

"Вопросы неотложной кардиологии 2014"

VII Всероссийский форум

Приём тезисов до 1 октября 2014 г.
на сайте www.cardioweb.ru

26 – 27 ноября 2014 г.
г. Москва

№1

ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ



Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹

Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**²⁻⁸

Инсулин **№1** в мире⁹

ЛАНТУС® СолоСТАР®
инсулин гларгин
Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® – единственный беспиковый базальный аналог инсулина с доказанным опытом применения более 10 лет²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® – наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁸. Более 10 лет эффективного и безопасного применения, Лантус® – инсулин №1, потому что доверяю²⁻⁸.

1. Данные ATU 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet Med., 2006; 23: 736-742. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care, 2006; 29: 554-559. 4. Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. 8. DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61(Suppl. 1): A552-553. 9. Данные IMS MAT Q1 2013. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® СолоСтар®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.13.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. Торговое название препарата: Лантус® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. Способ применения и дозировка: Лантус® СолоСтар® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® СолоСтар® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® СолоСтар® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® СолоСтар® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). Особые указания: Лантус® СолоСтар® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшиться. Беременность и кормление грудью: к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диета. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная поведенческая инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказалась слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ04. Срок годности: 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.