

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2011

эндокринология

Люди. События. Даты

К юбилею профессора А.С. АМЕТОВА

Институту детской эндокринологии
ЭНЦ – 50 лет

Актуальное интервью

Дмитрий ПАРАМОНОВ:

«Новая инсулиновая помпа Paradigm Veo умеет
распознавать гипогликемию и приостанавливать
подачу инсулина»

Сахарный диабет

Эффективность комбинированной терапии
СД 2 типа

Как «выключить» метаболическую память

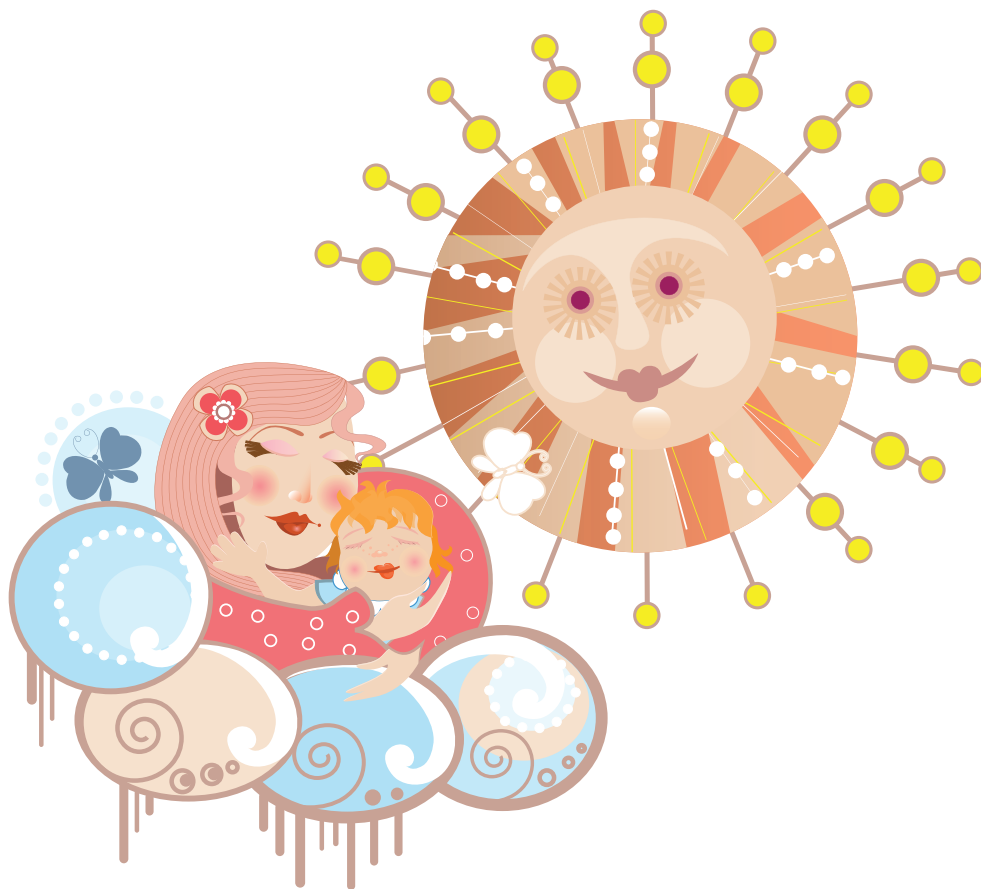
Конгресс ADA – 2011: акцент на обучении
пациентов с диабетом

Нейроэндокринные заболевания

Преимущества и недостатки основных методов
лечения акромегалии



ДИТЯ И МАМА
ЕКАТЕРИНБУРГ



Екатеринбург, ЦМТЕ, Куйбышева, 44

6-7 декабря 2011

II-Й КОНГРЕСС АКУШЕРОВ- ГИНЕКОЛОГОВ УРАЛА

с международным участием

«Служба охраны здоровья матери
и ребенка на пути к модернизации
здравоохранения»

Официальная поддержка



Организаторы



ФГУ «Уральский НИИ ОММ»
Минздравсоцразвития России
www.niiomm.ru



Москва

тел.: +7 (495) 921 44 07
e-mail: t.bykova@rte-expo.ru

Екатеринбург

тел.: +7 (343) 310 32 50
e-mail: o.mokina@rte-ural.ru

6-8 декабря 2011

3-я Международная выставка

ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2011

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

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

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
ответственный секретарь И. РЕПИНА
корректор Е. САМОЙЛОВА,
дизайнер А. СУШКОВА
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:
А.М. МКРТУМЯН,
научный редактор журнала (Москва)
М.Б. АНЦИФЕРОВ (Москва)
И.А. БОНДАРЬ (Новосибирск)
Г.Р. ГАЛСТЯН (Москва)
С.В. ДОГАДИН (Красноярск)
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург)
Е.Л. НАСОНОВ (Москва)
А.А. НЕЛАЕВА (Тюмень)
В.А. ПЕТЕРКОВА (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА (Москва)
О.М. СМИРНОВА (Москва)
В.П. СМЕТНИК (Москва)
В.А. ТЕРЕЩЕНКО (Москва)
М.В. ШЕСТАКОВА (Москва)
Ю.Ш. ХАЛИМОВ (Санкт-Петербург)

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

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

Тираж: 17 500 экз.

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

Содержание

Люди. События. Даты

- К юбилею профессора А.С. АМЕТОВА 3
- Дмитрий ПАРАМОНОВ:
«Наша главная задача – разработка и внедрение инновационных
технологий для лечения пациентов с целью повышения качества их жизни» 4
- «ГлаксoСмитКляйн» будет поставлять в Россию рекомбинантный
человеческий инсулин 6

Профилактика диабета

- И.В. МИСНИКОВА, А.В. ДРЕВАЛЬ, И.А. БАРСУКОВ, И.В. ТРИГОЛОСОВА
Перспективы медикаментозной профилактики сахарного диабета 2 типа 8

Сахароснижающая терапия

- А.В. ДАВЫДОВА, С.Н. КАЗАНЦЕВА, Н.В. АЛЕКСЕЙЧИКОВА,
М.Е. ГОРЯШИНА, С.А. ХИСАМОВА, А.В. ЗАСЛАВСКАЯ, А.В. ВОЛОШИН
Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата
Глимекомб® в лечении больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторно-
поликлинической практике 14
- Э.А. ВОЙЧИК
Терапия, основанная на инкретинах.
Опыт применения Галвус и Галвус Мет в российской клинической практике:
предварительные данные 20
- Т.Ю. ДЕМИДОВА
Эффективность и обоснованность применения ингибиторов
ДПП-4 в комбинации с инсулинотерапией 32

Осложнения сахарного диабета

- О.А. ГЕРАСИМЕНКО
Конечные продукты избыточного гликозилирования как потенциальная
мишень «выключения» метаболической памяти 40

Нейроэндокринные заболевания

- Е.В. ДОСКИНА
Витальные кардиальные осложнения и проявления акромегалии 46

Медицинский форум

- Конгресс ADA – 2011:
нужны ли нам новые сахароснижающие препараты? 54
- Paradigm Veo – новые возможности контроля гликемии 58
- Современный взгляд на лечение детей с эндокринными патологиями 64
- Список литературы 68

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Всероссийское научное общество кардиологов

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2011»



23–24 ноября 2011 года, Москва

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

Вопросы для обсуждения

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

ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

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

Телефон для справок: (495)414-62-70,

тел./факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

www.cardioweb.ru

e-mail: CONGRESS@CARDIOWEB.RU; Snn_cardio@mail.ru

Тезисы для публикации принимаются с 1 мая 2011 г. до 1 октября 2011 г. Тезисы представляются на русском языке.

Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru. Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут! Публикация тезисов – бесплатно.



Профессору А.С. Аметову – 70 лет



К юбилею Александра Сергеевича АМЕТОВА

В сентябре 2011 г. Александру Сергеевичу АМЕТОВУ – известному эндокринологу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой эндокринологии, диабетологии и эндокринной хирургии ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава – исполнилось 70 лет.

Доктор медицинских наук, профессор Александр Сергеевич Аметов родился в 1941 г. в Сталинграде, в семье военнослужащих. В 1965 г. закончил Каунасский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело».

В Российской медицинской академии последипломного образования – с 1972 г. С 1989 г. по настоящее время – заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии. С 1991 по 2004 г. – директор Центра ВОЗ по обучению и информатике в области сахарного диабета. Председатель Специализированного совета Д 208.071.05.

40 лет профессор А.С. Аметов успешно занимается практической, научной, педагогической и общественной деятельностью, основным содержанием которой является подготовка медицинских кадров, разработка проблем диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

Профессором А.С. Аметовым разработаны комплексные программы и алгоритмы для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний системы «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников», первичного и вторичного гиперкортицизма, первичного и вторичного гиперальдостеронизма, первичного и вторичного гиперпаратиреоза, а также

алгоритмы динамического наблюдения за пациентами, страдающими диффузным токсическим зобом после терапии в плане критериев прогноза и оценки вероятности развития рецидива заболевания. Лауреат Государственной премии БССР 1989 г. за разработку и создание радиоиммунных наборов для определения ряда гормонов и онкомаркеров.

Главные научные исследования последних лет направлены на изучение вопросов патогенеза, диагностики, лечения сахарного диабета, а также на разработку методов профилактики этого заболевания.

Профессор А.С. Аметов является автором 745 научных работ, в том числе 14 изобретений и патентов (5 международных), 4 монографий, 38 учебных лекций, учебных пособий и методических рекомендаций Минздрава СССР и РФ. 74 печатные работы опубликованы за рубежом.

Профессор А.С. Аметов – руководитель старейшей в нашей стране кафедры, осуществляющей подготовку высококвалифицированных кадров специалистов-эндокринологов. Под его руководством и при непосредственном участии ежегодно проходят обучение более 300 курсантов из различных регионов РФ. Только за последние 5 лет под его руководством прошли подготовку в клинической ординатуре более 60 врачей. Под его руководством

защищены 108 кандидатских и 10 докторских диссертаций, утвержденных ВАК. С 2005 г. профессор А.С. Аметов является председателем Специализированного ученого совета Д 208.071.05.

Профессор А.С. Аметов ведет большую научно-общественную работу, являясь главным редактором международных журналов «Диабет. Образ жизни» и «Диабетогрфия», членом редакционных коллегий и редакционных советов журналов «Сахарный диабет», «Русский медицинский журнал», «Ожирение и метаболический синдром», «Остеопороз и остеопения», Consilium medicum. Профессор А.С. Аметов – вице-президент Российской диабетической федерации, член Президиума Всероссийского общества эндокринологов, председатель Комитета по образованию Российской ассоциации эндокринологов, член Всемирной федерации диабета, Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета, Американской ассоциации клинических эндокринологов, Президент Международной программы «Диабет». С 1991 по 2004 г. профессор А.С. Аметов возглавлял созданный им на базе кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО Центр ВОЗ по обучению и информатике в области сахарного диабета. ☺



Эндокринология

Дмитрий ПАРАМОНОВ: «Наша главная задача – разработка и внедрение инновационных технологий для лечения пациентов с целью повышения качества их жизни»



Внедрение в практику инновационных методов лечения хронических заболеваний, повышение доступности и качества современной медицинской помощи населению являются основой стратегии модернизации системы российского здравоохранения. О перспективах развития медицинских технологий в стране, а также о новых возможностях лечения пациентов с сахарным диабетом – в беседе нашего корреспондента с генеральным директором компании Medtronic в России Дмитрием Борисовичем ПАРАМОНОВЫМ.

– Как Вы оцениваете состояние и перспективы развития рынка медицинского оборудования в России?

– Растущее число новых клиник и больниц в стране требует внедрения современных медицинских технологий и совершенствования методов лечения. В 2006 г. российское правительство запустило приоритетный проект развития здравоохранения, одним из ключевых направлений которого является программа свободного доступа к высоким медицинским технологиям. Инвестирование в современные технологии лечения (только в эту программу вложено около 30 млрд рублей в год) помогло изменить показатели смертности – впервые за долгие годы, например, количество смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы снизилось по сравнению с показателями шестилетней давности. Бесспорно, пере-

довые медицинские технологии, являясь важной частью современной медицины, будут способствовать сокращению общих показателей смертности и нетрудоспособности, увеличению продолжительности жизни, а также снижению нагрузки на медицинские учреждения благодаря уменьшению количества госпитализаций и длительности пребывания пациентов в стационаре. Тем не менее в настоящее время довольно большое число пациентов в России не получают должного медицинского обслуживания. Компания Medtronic вносит свой вклад в лечение пациентов, участвует в обучении врачей, работает с государственными организациями для того, чтобы как можно больше российских пациентов могли получить помощь в результате основанной на наших технологиях терапии, улучшающей качество жизни и продлевающей жизнь. Компания Medtronic

занимается внедрением инноваций в практическую медицину, способствуя расширению возможностей применения медицинских технологий и созданию новых подходов к лечению хронических заболеваний. Наши инновационные разработки помогают врачам проводить раннюю диагностику, лечить пациентов минимально инвазивными методами и облегчать симптомы заболеваний. Каждые 4 секунды инновационные методы лечения и технологии Medtronic улучшают качество жизни одного человека в мире.

– По каким медицинским направлениям работает российское представительство Medtronic и какова география его деятельности?

– Компания Medtronic является ключевым игроком на рынке медицинского оборудования России. На российском рынке Medtronic работает с начала 1990-х, а в 2003 г. откры-



Актуальное интервью

лось российское представительство компании. На сегодняшний день технологии и методы лечения, разработанные компанией Medtronic, используются в 400 медицинских центрах и институтах более чем в 75 городах Российской Федерации. За последние 5 лет около 70 тысяч пациентов в нашей стране получили медицинскую помощь, основанную на использовании оборудования Medtronic. Мы поставляем его в медучреждения всех регионов России с запада на восток. Сегодня мы помогаем улучшить жизнь тысяч людей по всей стране. Medtronic предлагает широкий спектр медицинских технологий, помогающих диагностировать и лечить более 30 хронических заболеваний, включая нарушения сердечного ритма, заболевания сосудов, кардиохирургию, хирургию позвоночника, неврологию, диабет.

– Какие инновационные разработки компании применяются для лечения сахарного диабета?

– Более 25 лет компания Medtronic занимает передовые позиции в области лечения диабета. Мы разработали такие методы лечения, как инсулиновые помпы, устройства непрерывного мониторинга глюкозы и программы для контроля лечения, которые помогли сотням тысяч людей. Инсулиновые помпы – это маленькие компьютеризированные устройства, которые непрерывно вводят инсулин в организм людей с диабетом. Аппараты непрерывного мониторинга глюкозы также являются компьютеризированными устройствами, позволяющими определять уровень глюкозы, отслеживать направления и скорость его изменения. Системы, включающие инсулиновую помпу и устройство непрерывного мониторинга глюкозы, представляют собой комбинацию двух устройств в одном и помогают пациенту контролировать заболевание и заботиться о своем здоровье. Наши инсулиновые помпы, устройства непрерывного мониторинга глюкозы и программное обеспечение для контроля лечения позволя-

ют отслеживать и контролировать уровни глюкозы каждый день и в течение суток. Сотни тысяч людей, пользующихся нашими устройствами, едят то, что им нравится, и делают то, что они любят делать, – им не нужны инъекции, они меньше волнуются, у них возникает меньше осложнений. Только представьте: человеку, не использующему помпу, нужно ежедневно делать более 10 проколов для измерения уровня глюкозы крови и для доставки инсулина в организм. В год получается больше 3650 проколов! С помпой количество проколов сокращается в 4 раза. Безусловно, это дает другое качество жизни пациентам, особенно детям.

– Каковы особенности и преимущества инсулиновых помп, выпускаемых вашей компанией?

– Мы рассматриваем инсулиновую помпу как очень важный для эффективной компенсации заболевания и комфортной жизни пациента прибор, обладающий существенными преимуществами перед другими способами введения инсулина. Наша последняя помпа Paradigm Veo – это единственная помпа в мире, способная распознавать гипогликемии и приостанавливать подачу инсулина. Через 2 часа подача инсулина возобновляется. При необходимости можно вручную возобновить подачу инсулина в любое время в период ее остановки. Кроме функции остановки подачи инсулина при снижении уровня глюкозы Paradigm Veo оборудована рядом инновационных функций, которые позволяют сохранять стабильными уровни гликемии у страдающего сахарным диабетом ребенка или взрослого. Это позволяет пациентам оставаться в безопасности и избегать серьезных повышений или снижений уровня гликемии.

Еще один очень важный элемент терапии для больных сахарным диабетом, предлагаемый нами, – это непрерывное мониторинг гликемии в режиме реального времени. Устройство для непрерывно-

го измерения концентрации глюкозы в межклеточной жидкости подкожной жировой клетчатки в режиме реального времени (CGM-RT) может быть встроено в инсулиновую помпу или просто быть совместимым с ней. При этом данные мониторинга не только отображаются на приборе – помпа предупреждает пользователя о том, что содержание глюкозы в крови вышло за рамки диапазона желаемых значений. Таким образом, пациент получает возможность реагировать на изменения гликемии прежде, чем разовьется серьезная гипер- или гипогликемия. В самых последних моделях реализована возможность самостоятельного реагирования помпы на изменения гликемии (помпа временно отключает подачу инсулина при гипогликемии).

– Какие новые направления станут приоритетными для российского подразделения компании в связи с Вашим назначением на должность генерального директора?

– Прежде всего это расширение присутствия Medtronic в России – стратегически важным для компании регионе – за счет развития существующих бизнес-направлений компании, а также запуска новых инновационных продуктов. Внедрение инициатив в области образования совместно с Академией Medtronic с целью повышения профессиональной квалификации российских докторов и хирургов. Участие компании в государственных федеральных программах для дальнейшей модернизации российского здравоохранения. Наша главная задача заключается в разработке и внедрении инновационных технологий для лечения российских пациентов с целью повышения качества их жизни. Medtronic располагает прекрасными возможностями, способными удовлетворить потребности как российских пациентов, так и медицинских учреждений, которые все больше нуждаются в передовых медицинских технологиях.

Подготовила С. Евстафьева

Эндокринология



«ГлаксоСмитКляйн» будет поставлять в Россию рекомбинантный человеческий инсулин

С осени текущего года под контролем «ГлаксоСмитКляйн» в Россию будет поставляться рекомбинантный человеческий инсулин. Об этом было объявлено в рамках научно-практической конференции для российских врачей-эндокринологов, которая состоялась 17 июня 2011 г. на заводе по производству инсулина «Биотон С.А.» в Варшаве.

В России официально зарегистрировано 2,8 млн человек, страдающих сахарным диабетом (СД). По данным Эндокринологического научного центра РАМН, распространенность СД достигает 7% и составляет 8 млн человек. Важно отметить, что каждые десять лет количество заболевших СД удваивается.

Эксперты утверждают, что в России инсулинотерапию получают только 27% нуждающихся в ней больных. Как и в случае с другими хроническими заболеваниями, расходы государства на лечение больных сахарным диабетом очень велики. Однако появление на российском рынке качественного и конку-

рентного по стоимости рекомбинантного человеческого инсулина способно внести серьезный вклад в улучшение обеспеченности препаратами инсулина в России. Следует отметить, что, согласно озвученным на конференции данным, наиболее дорогие аналоги инсулинов имеют небольшие преимущества перед человеческими инсулинами, что подтверждает последняя публикация F. Holleman и E.A.M. Gale¹. Кроме того, специалисты Немецкого института по оценке качества и эффективности медицинской помощи (IQWiG) отмечают: преимуществ в применении аналогов инсулина у больных СД 2 типа по сравнению с инсулинами человека нет². С учетом этих и других исследований многие эксперты сходятся во мнении, что рекомбинантные инсулины человека будут широко применяться не только для лечения больных СД 2 типа, но и у больных СД 1 типа со стабильным течением заболевания.

Принимая во внимание потребность российских пациентов в качественном рекомбинантном инсулине, компания «ГлаксоСмитКляйн» и группа компаний «Биотон С.А.» в декабре 2010 г. заключили соглашение об эксклюзивном маркетинге в России инсулина Генсулин и новой автоматической шприц-ручки Генсупен.

«Мы находим рациональные способы улучшения доступа россиян к качественным лекарственным



Матеуш Косецки, генеральный менеджер по международным рынкам «Биотон С.А.»

Мы гордимся тем, что качество производимого нами рекомбинантного человеческого инсулина теперь будет более доступно для российских пациентов. Это стало возможным благодаря стратегическому партнерству с «ГлаксоСмитКляйн».



Новости фармкомпаний



Михаил Владимиров, менеджер по маркетингу группы препаратов для лечения диабета «ГлаксосмитКляйн»

препаратам и постоянно ищем партнеров для поддержания этой деятельности. Сделка с «Биотон» дополнит диабетический портфель компании препаратами для пациентов с СД 1 и 2 типов, получающих инсулин. Обновленный Генсулин – европейский инсулин высочайшего качества, произведенный с соблюдением всех стандартов GMP. Он используется более чем в 35 странах мира. Для нас крайне важно то, что Генсулин имеет обширную доказательную базу, подтверждающую его эффективность, безопасность и простоту использования. Мы будем поставлять на российский рынок качественный инсулин по конкурентоспособным ценам, а это означает, что власти в свою очередь смогут обеспечить препаратом большее количество пациентов при тех же бюджетах», – отмечает Майкл КРОУ, вице-президент и генеральный директор «ГлаксосмитКляйн» по России и странам СНГ.

В 2006–2008 гг. препараты Генсулин М30, Генсулин Н и Генсулин Р прошли клиническое исследование во всех ведущих эндокринологических клиниках России. Выборка наблюдения насчитывает около 2000 пациентов. Опыт применения показал, что препараты Генсулин Р, Генсулин Н и Генсулин М30 позволяют достигать хорошего уровня компенсации углеводного обмена и имеют благоприятный профиль безопасности и переносимости².

«Группа компаний «Биотон С.А.» готова внести свой вклад в лечение больных сахарным диабетом в России. По итогам проведенного аудита, производственные мощности завода, удовлетворяющие требованиям EU GMP, были дополнительно модернизированы в соответствии с высокими критериями качества компании «ГлаксосмитКляйн», что позво-

ляет нам говорить о выпуске инсулина, соответствующего мировым стандартам. Мы гордимся тем, что качество производимого нами рекомбинантного человеческого инсулина теперь будет более доступно для российских пациентов, что стало возможным благодаря стратегическому партнерству с «ГлаксосмитКляйн» – одной из ведущих фармацевтических компаний в мире», – отметил Матеуш КОСЕЦКИ, генеральный менеджер по международным рынкам «Биотон С.А.».

Информация размещена при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн»

Справка

«ГлаксосмитКляйн» в России

Компания вносит существенный вклад в решение серьезных проблем, стоящих перед российским здравоохранением, в частности, участвуя в реализации Приоритетного национального проекта «Здоровье» и поддерживая концепцию развития здравоохранения до 2020 г. В России зарегистрировано более 120 препаратов, представляющих широкий диапазон лекарственных средств, в том числе для лечения сахарного диабета. С 2005 г. более 6000 пациентов в России получают современные сахароснижающие препараты, производимые «ГлаксосмитКляйн».

Компания развивает свою деятельность в России, неотступно следуя своей миссии – улучшать качество жизни людей, чтобы они могли делать больше, чувствовать себя лучше и жить дольше.

Компания «Биотон С.А.»

Международная инновационная компания, которая выпускает клинически значимые и современные лекарственные средства, в том числе рекомбинантный человеческий инсулин. Продукция «Биотон» представлена более чем в 35 странах мира. «Биотон» входит в четверку самых крупных производителей инсулина в мире. Заводы по производству лекарственных средств расположены в Индии, Финляндии и Польше.

Генсулин

Европейский инсулин высокого качества, произведенный с соблюдением мировых стандартов GMP, GLP и ISO. Для производства используются инновационные технологии. Генсулин успешно используется более чем в 35 странах мира. Выпускается в следующих формах: растворимый Генсулин Р, изофан Генсулин Н, двухфазный Генсулин М (М30, М40 и М50).

Генсупен

Новая автоматическая шприц-ручка для введения препарата Генсулин. Автоматическая система введения препарата, удобная корректировка дозы, окно контроля успешного введения необходимой дозы, прочная конструкция со специальным покрытием, простая и надежная фиксация картриджа делают использование шприц-ручки Генсупен простым и удобным даже для пожилых пациентов.

¹ Holleman F, Gale E.A. Nice insulin, pity about the evidence // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 9. P. 1783–1790.

² Executive summary of the final IQWiG report “Langwirksame Insulianaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2” (Version 1.1; Status: 26.02.2009).



Перспективы медикаментозной профилактики сахарного диабета 2 типа

К. м. н. И.В. МИСНИКОВА, д. м. н., проф. А.В. ДРЕВАЛЬ,
к. м. н. И.А. БАРСУКОВ, И.В. ТРИГОЛОСОВА

В статье обсуждается возможность медикаментозной терапии у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Приводятся данные клинического исследования влияния метформина и акарбозы на метаболизм глюкозы и развитие сахарного диабета 2 типа у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. По результатам исследования метформин и акарбоза продемонстрировали большую эффективность в нормализации углеводного обмена у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак по сравнению с группой контроля. В то же время метформин и акарбоза демонстрируют существенные отличия по влиянию на метаболизм глюкозы у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена: метформин значительно снижает инсулинорезистентность (на 39,4%) и гиперпродукцию глюкозы печенью (на 17%); на фоне лечения акарбозой чувствительность к инсулину продолжает снижаться, а продукция глюкозы печенью имеет тенденцию к повышению.

Сахарный диабет (СД) – это серьезное социально-значимое заболевание, характеризующееся высокой, постоянно растущей распространенностью, повышенным риском инвалидизации и ранней смертности. В течение последних 40 лет в мире происходили глобальные изменения, касающиеся образа жизни человека: особенностей поведения, питания, физической активности, что привело к рез-

кому увеличению числа больных ожирением и СД. По данным экспертов Международной диабетической федерации (IDF), опубликованным в диабетическом атласе 2009 г., в настоящее время в мире насчитывается 285 млн больных СД, что составляет 6,6% населения Земли [1]. Рост заболеваемости происходит в основном за счет сахарного диабета 2 типа, на который приходится 85–95% от всех случаев СД [2].

На сегодняшний день становится все более очевидной необходимость смены парадигмы: переход от диагностики СД 2 типа, основанной на обращении к врачу при наличии симптомов заболевания, и назначения лечения больным, у которых уже выявлены поздние осложнения диабета, к работе по активному выявлению лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и проведению эффективных профилактических мероприятий для предотвращения заболевания.

О необходимости профилактики СД 2 типа писал еще известный диабетолог Эллиот Проктор Джослин (Elliot Proctor Joslin) в начале XX века: «Статистика последних тридцати лет показывает настолько большое увеличение числа больных диабетом, что это только частично можно объяснить лучшей выявляемостью... Поэтому в настоящее время надлежит уделить внимание не только лечению, но и в большей степени... профилактике. Результаты могут быть не столь быстрыми и поразительными, но они обязательно появятся и будут необыкновенно важны» [3]. Удивительно, насколько это высказывание актуально в наше время. Накоплено достаточно много убедительных доказательств, что СД 2 типа можно предотвра-



тить или значительно отсрочить его возникновение, проводя профилактические мероприятия в группе риска.

Ранние нарушения углеводного обмена (РНУО) являются серьезным фактором риска возникновения СД 2 типа, поэтому назначение адекватного лечения лицам с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемией натощак (НГН) должно быть неотъемлемой частью современной стратегии по предотвращению СД 2 типа. Многочисленные исследования последних лет убедительно доказали, что модификация образа жизни (диета и режим физической активности) может существенно снизить риск возникновения СД 2 типа [4, 5]. Однако изменить образ жизни пациентов, участвовавших в исследованиях, во многом удалось благодаря длительной работе с ними диетологов и специалистов по лечебной физкультуре. В реальной рутинной практике такая организация лечебного процесса возможна далеко не всегда. Кроме того, многие пациенты не могут или не готовы поменять привычный образ жизни, поэтому в последние годы активно обсуждается возможность медикаментозной терапии лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

В настоящее время из всех сахароснижающих препаратов наибольший интерес для предотвращения развития СД 2 типа представляют метформин и акарбоза. Однако до сих пор эти препараты не нашли широкого использования при лечении пациентов с НТГ и НГН во многом из-за того, что применение метформина у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена не лицензировано. Определение особенностей воздействия метформина и акарбозы на метаболические нарушения у лиц с НТГ и НГН может помочь определить место этих препаратов в общей структуре профилактики СД 2 типа.

Целью исследования явилась оценка влияния метформина и

акарбозы на метаболизм глюкозы и развитие СД 2 типа у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена по изменению параметров кинетики глюкозы во внутривенном тесте.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 70 лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Пациенты были рандомизированы на три группы наблюдения: большим первой группы был назначен метформин в дозе 850 мг 2 раза в сутки, второй группы – акарбоза по 100 мг 3 раза в сутки, третья группа была контрольной. Пациентам всех трех групп была назначена стандартная диета, с ограничением приема простых углеводов.

Дизайн исследования включал шесть визитов: на 0-м визите проводились скрининг и рандомизация пациентов, физикальный осмотр, на 1-м визите выполнялись оральная глюкозотолерантный тест (ОГТТ), исследование уровня инсулина, на 2-м визите – внутривенный тест толерантности к глюкозе (ВГТТ) (после этого пациент начинал принимать исследуемый препарат), через 3 месяца (3-й визит) оценивались физикальные параметры, на 4-м визите (через 6 месяцев терапии) – повторный ОГТТ, исследование уровня инсулина, на 5-м визите проводились повторный ВГТТ и оценка физикальных параметров, на 6-м (через несколько дней после 5-го визита) – ОГТТ.

В исследование не включались больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН), повышением уровня печеночных трансаминаз более чем в 2,5 раза, пациенты, принимавшие глюкокортикоиды менее чем за 3 месяца до включения в исследование, а также имеющие другие противопоказания к применению метформина и акарбозы, указанные в аннотации к препаратам.

Диагнозы НТГ и НГН были установлены на основании проведения ОГТТ в соответствии со стандартами ВОЗ (1999) [6]. По результатам ОГТТ через 6 меся-

цев был проведен анализ трансформации ранних нарушений углеводного обмена в СД 2 типа, а также доли случаев нормализации углеводного обмена.

Эффективность терапии оценивалась по уровню изменений показателей гликемии в ОГТТ, динамике гликированного гемоглобина (HbA1c), ГПН, гликемической кривой во время ВГТТ, показателей липидного обмена (уровень общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)).

Всем обследованным был определен уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Анализ на HbA1c проводился методом жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) на ана-

Ранние нарушения углеводного обмена являются серьезным фактором риска возникновения СД 2 типа, поэтому назначение адекватного лечения лицам с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак должно быть неотъемлемой частью современной стратегии по предотвращению СД 2 типа.

лизаторе гликированного гемоглобина DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды).

Внутривенный глюкозотолерантный тест проводился следующим образом: внутривенно болюсно вводился 40%-ный раствор глюкозы (из расчета 0,75 г глюкозы на 1 кг массы тела) с последующим забором крови для определения уровней глюкозы на -20, -10, 0 (точка введения глюкозы), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180-й минутах. В последующем производился математический анализ

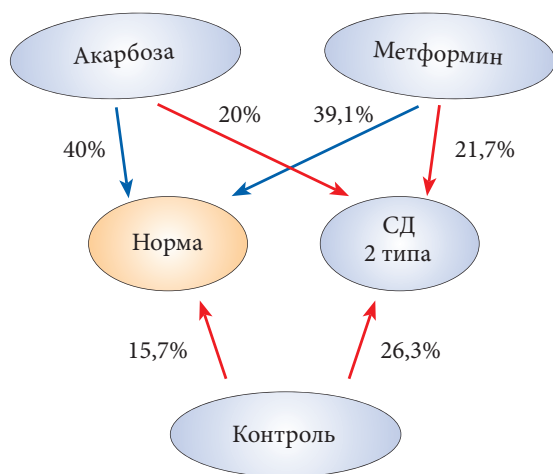


Рис. 1. Динамика состояния углеводного обмена у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена при различных схемах лечения, %

результатов с определением скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и продукции

912, Hoffmann-La Roche Ltd/ Roche Diagnostics GmbH, Швейцария – Германия.

Индекс НОМА-R рассчитывался по формуле: $НОМА-R = \frac{ИПН \times ГПН}{22,5}$, где ИПН – инсулин плазмы натощак (мЕд/мл), ГПН – глюкоза плазмы натощак (ммоль/л). Инсулин определялся РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия).

Общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой, низкой плотности, триглицериды определяли натощак на биохимическом анализаторе Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/ Roche Diagnostics GmbH, Швейцария – Германия. Кроме определения уровня липидов во время проведения ВГТТ на 12-й неделе проводилась липидограмма натощак.

Полученные результаты подтверждают, что медикаментозные сахароснижающие препараты (метформин и акарбоза) способствуют нормализации углеводного обмена у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

глюкозы печенью (Н-индекс) с помощью программы, доступной в сети Интернет [7]. Глюкоза плазмы исследовалась на биохимическом анализаторе Hitachi

Оценка возможного статистического различия исследуемых групп по основным параметрам (пол, возраст, исходные нарушения углеводного обмена, ИМТ, ОТ, HbA1, НОМА-R, Н-индекс, к-индекс) с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA продемонстрировала отсутствие статистически достоверных ($p \leq 0,05$) различий.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 13.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, а также целых значений (n) и процентов (%). Для оценки изменений парных показателей применялся критерий Уилкоксона. Для сравнения непарных показателей использовался тест Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости). Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. В группе лечения метформином СД 2 типа развился у 21,7% (5 больных), нормализация гликемии отмечена у 39,1% (9 больных); в группе лечения акарбозой СД 2 типа к концу исследования диагностирован у 20,0% (2 больных), нормогликемия – у 40,0% (4 больных); в группе контроля СД 2 типа развился у 26,3% (5 больных), нормализация гликемии – у 15,7% (3 больных)

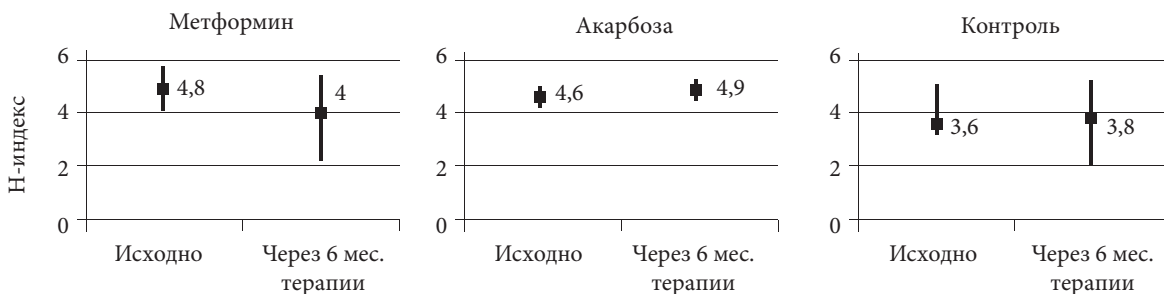


Рис. 2. Динамика продукции глюкозы печенью (Н) у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена на фоне медикаментозного лечения

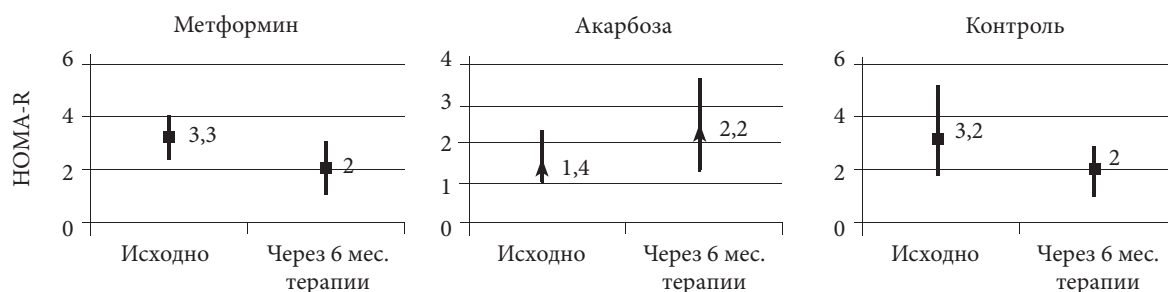


Рис. 3. Динамика инсулинорезистентности (НОМА-R) у лиц с РНУО на фоне лечения

(рис. 1). Нормализация углеводного обмена чаще по сравнению с группой контроля происходила в группах лечения метформинном и акарбозой ($p < 0,05$). По частоте перехода в СД 2 типа статистической разницы между всеми группами исследования не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, в краткосрочном исследовании метформин и акарбоза продемонстрировали большую эффективность в нормализации углеводного обмена у лиц с НТГ и НГН по сравнению с группой контроля. Нормализация углеводного обмена снижает не только риск развития СД 2 типа, но и, возможно, риск сердечно-сосудистых заболеваний (по данным ряда исследований, лица с ранними нарушениями углеводного обмена имеют повышенный риск кардиоваскулярной патологии [8, 9]). Более длительные сроки лечения этими препаратами, скорее всего, приведут к снижению риска развития СД 2 типа, как это было продемонстрировано в ряде многолетних контролируемых исследований [10, 11, 12]. Средний показатель HbA1c достоверно снизился в группе лечения метформинном с 6,2% (6,0–6,6) до 5,9% (5,4–6,2), $p < 0,05$. В группе лечения акарбозой также отмечалась тенденция к снижению HbA1c 6,0% (5,6–6,0) до 5,7% (5,65–6,5), но снижение было недостоверно. В то же время в группе контроля HbA1c увеличился с 5,8% (5,5–6,4) до 6,1% (6–6,6), $p < 0,05$. Показатели ГПН в группах метформина и акарбозы продемонстрировали тенденцию к снижению, а в группе кон-

троля – к повышению ГПН. Были выявлены положительная динамика изменений HbA1c и ГПН в группах метформина и акарбозы и прогрессирование нарушений углеводного обмена в группе контроля.

Для анализа динамики уровня глюкозы на фоне терапии была проведена оценка изменений продукции глюкозы печенью (Н-индекс, ммоль/л) и скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс, %/мин). На фоне лечения метформинном параметр Н достоверно снизился с 4,8 ммоль/л (4,0–5,8) до 4,0 ммоль/л (2,1–5,5) ($p < 0,05$) (рис. 2). Таким образом, у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена назначение метформина привело к снижению продукции глюкозы печенью на 17% за 6 месяцев терапии.

Параметр к, отражающий скорость элиминации глюкозы из крови, также имел некоторую тенденцию к снижению в группе лечения метформинном: с 1,5 (1,2–1,8) до 1,4 (1,0–1,8) ($p > 0,05$). Возможно, элиминация глюкозы тканями несколько снизилась на фоне уменьшения поступления глюкозы из печени в кровь.

На фоне лечения акарбозой динамика показателей углеводного обмена оказалась другой: продукция глюкозы печенью (среднее значение параметра Н) продемонстрировала тенденцию к увеличению – с 4,6 ммоль/л (4,3–4,9) до 4,9 ммоль/л (4,5–5,3) (рис. 2), а скорость элиминации глюкозы из крови – к снижению с 1,5 ммоль/л (1,29–1,94) до 1,3 ммоль/л (1,2–1,9). Очевидно, что

назначение акарбозы не способствовало коррекции нарушений метаболизма глюкозы у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

В группе контроля также отмечалась тенденция к увеличению продукции глюкозы печенью: параметр Н увеличился с 3,6 ммоль/л (3,3–5,0) до 3,8 ммоль/л (2,1–5,1) (табл. 1). Скорость элиминации глюкозы из крови практически не изменилась. Эти данные свидетельствуют об ухудшении метаболических процессов в группе контроля.

Препаратом первого выбора у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена следует признать метформин. Акарбоза может быть назначена при непереносимости или противопоказаниях к приему метформина.

Были зарегистрированы значительные отличия показателей влияния метформина и акарбозы на инсулинорезистентность, которая оценивалась с помощью индекса НОМА-R. В группе лечения метформинном индекс НОМА-R достоверно снизился на 39,4% с 3,3 (1,7–5,2) до 2 (0,9–2,9), в группе лечения акарбозой и группе контроля данный показатель повысился (на 36,3% и 23,1% соответственно) (рис. 3). Это свидетельствует о снижении



инсулинорезистентности на фоне терапии метформином и прогрессировании этих нарушений в группе лечения акарбозой и в группе контроля.

Положительная динамика массы тела наблюдалась во всех трех группах наблюдения. В группе лечения метформином масса тела снизилась на 3,4 кг, объем талии (ОТ) – на 3,1 см ($p = 0,001$). Также отмечено достоверное снижение этих показателей в группе контроля (табл. 1). В группе лечения акарбозой была отмечена отчет-

ливая тенденция к снижению массы тела и ОТ, однако эти изменения были недостоверны. Достоверных изменений в показателях липидного спектра во всех группах наблюдения отмечено не было (табл. 1).

Полученные результаты подтверждают, что медикаментозные сахароснижающие препараты (метформин и акарбоза) способствуют нормализации углеводного обмена у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Однако в отношении влияния на

метаболические процессы они демонстрируют существенные отличия. Метформин значительно снижает инсулинорезистентность (на 39,4%) и гиперпродукцию глюкозы печенью (на 17%). На фоне лечения акарбозой чувствительность к инсулину продолжает снижаться, а продукция глюкозы печенью имеет тенденцию к повышению. Таким образом, назначение акарбозы не может замедлить или предотвратить прогрессирование метаболических нарушений у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена, в частности, инсулинорезистентности и гиперпродукции глюкозы печенью. В этой связи препаратом первого выбора у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена следует признать метформин. Акарбоза может быть назначена при переносимости или противопоказаниях к приему метформина. Следует подчеркнуть, что использование медикаментозной профилактики СД 2 типа не исключает необходимости изменения образа жизни. Диета и режим физической активности должны быть назначены сразу после подтверждения диагноза НТГ или НГН.

Выводы

1. Медикаментозная профилактика СД 2 типа метформином и акарбозой чаще приводит к нормализации углеводного обмена у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена (в 39,1% и 40% случаев соответственно), чем назначение стандартной диеты (в 15,7% случаев).
2. Метформин и акарбоза демонстрируют существенные отличия по влиянию на метаболизм глюкозы у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена: метформин значительно снижает инсулинорезистентность (на 39,4%) и гиперпродукцию глюкозы печенью (на 17%); на фоне лечения акарбозой чувствительность к инсулину продолжает снижаться, а продукция глюкозы печенью имеет тенденцию к повышению. 🌟

Литература
→ С. 68

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей у больных ранними нарушениями углеводного обмена на фоне лечения метформином, акарбозой и в группе контроля

Показатель	Группа лечения	Исходно	24 недели	p [^]
HbA1c, %	Метформин	6,2 (6,0–6,6)	5,9 (5,4–6,2)*	0,03
	Акарбоза	6 (5,5–6,2)	5,7 (5,65–6,5)	
	Диета	5,8 (5,5–6,4)	6,1 (6,0–6,6)*	
Гликемия натощак, ммоль/л	Метформин	6,2 (5,5–6,8)	6,1 (5,5–6,7)	0,7
	Акарбоза	6,2 (5–6,7)	6 (5,8–7)	
	Диета	6,2 (5,6–6,7)	6,3 (5,7–6,7)	
ИМТ, кг/м ²	Метформин	28,6 (26,1–35,2)	28 (24,9–33,5)*	0,6
	Акарбоза	29,2 (24,7–33,4)	27,6 (23,5–32,5)	
	Диета	31,4 (25–35,6)	31,3 (25–35,6)*	
ОТ	Метформин	101 (88–108)	99 (84–107)*	0,9
	Акарбоза	98,5 (86,5–108)	97,5 (82,3–113,5)	
	Диета	97 (92–108)	96 (87–107)*	
ОХ, ммоль/л	Метформин	5,5 (4,6–6,5)	5,6 (4,8–7,1)	0,6
	Акарбоза	5,8 (5,3–6,9)	5,6 (5,2–7)	
	Диета	5,9 (4,7–6,5)	5,2 (4,8–6,1)	
ЛПВП, ммоль/л	Метформин	1,3 (1,2–1,6)	1,2 (1,0–1,4)	0,9
	Акарбоза	1,2 (1,2–1,3)	1,5 (1,2–1,8)	
	Диета	1,2 (1,1–1,4)	1,3 (1,1–1,5)	
ТГ, ммоль/л	Метформин	1,5 (1,3–2,0)	1,4 (1,0–1,8)	0,8
	Акарбоза	1,5 (1,1–1,9)	1,5 (1,2–1,8)	
	Диета	1,8 (1,1–2,2)	1,4 (1,3–1,7)	

[^] p между группами, * p в динамике.

Глюкофаж[®] метформин

**С МОМЕНТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И НА ВСЕХ ЭТАПАХ
ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ МЕТФОРМИНА ГЛЮКОФАЖ[®]

**Влияет на основные
факторы риска
развития
метаболического
синдрома
и предиабета**

- Снижает инсулинорезистентность
- Улучшает профиль липидов
- Способствует снижению массы тела
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа



NYCOMED

www.nycomed.ru
www.glucophage.ru

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сент»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625. Пер. уд. П N 014600/01 от 13.08.08.

SRV02727 Реклама



Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата Глимекомб® в лечении больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторно-поликлинической практике

¹ ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск;

² МУЗ «Городская больница № 1», г. Братск;

³ МУЗ «Городская клиническая больница № 1», г. Иркутск;

⁴ МУЗ «Городская поликлиника № 6», г. Иркутск;

⁵ ФГУЗ МСЧ ГУВД по Иркутской области, г. Иркутск;

⁶ МУЗ «Городская клиническая больница № 8», г. Иркутск;

⁷ МУ «Центральная районная больница», г. Шелехов

К. м. н. А.В. ДАВЫДОВА¹, С.Н. КАЗАНЦЕВА², Н.В. АЛЕКСЕЙЧИКОВА³,
М.Е. ГОРЯШИНА⁴, С.А. ХИСАМОВА⁵, А.В. ЗАСЛАВСКАЯ⁶,
А.В. ВОЛОШИН⁷

Представлены результаты оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата Глимекомб® производства ОАО «АКРИХИН» в ежедневной клинической практике. Обследованы 57 пациентов, страдавших сахарным диабетом (СД) 2 типа в стадии декомпенсации. Препарат назначался в необходимой дозировке на срок 90 дней. Полученные результаты свидетельствуют о хорошем гипогликемическом действии препарата, эффективном снижении гликемии натощак и уровня гликированного гемоглобина. На малой выборке получены данные о большей эффективности Глимекомба® в сравнении с раздельным применением гликлазида и метформина. Применение препарата было безопасным и нейтральным в отношении массы тела даже в высоких дозах. Препарат удобен в применении как для врача, так и для пациента, что повышает комплаентность пациентов с СД 2 типа.

В последние годы во всем мире отмечается существенный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа, который стал одной из ведущих медико-социальных проблем современного здравоохранения [1]. СД – одна из основных причин слепоты, ампутаций конечностей и почечной недостаточности. Однако наибольшее значение имеют сердечно-сосудистые осложнения СД, прежде всего инфаркт миокарда и инсульт, доля которых в структуре смертности больных составляет около 70% [2, 3]. Во всем мире в настоящее время насчитывается около 160 млн больных сахарным диабетом, а по прогнозу экспертов ВОЗ, уже к 2025 г. число больных СД составит около 300 млн человек [1]. В России результаты эпидемиологических исследова-



ний свидетельствуют о наличии на сегодняшний день более 8 млн больных, причем эта цифра непрерывно растет [4].

Целью лечения больных СД является достижение и поддержание эффективного контроля уровня глюкозы в крови, поскольку риск развития и прогрессирования его осложнений и прогноз заболевания находятся в прямой зависимости от качества гликемического контроля и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Как показало исследование UKPDS, снижение уровня HbA1c на 1% способствует уменьшению смертности на 21%, острого коронарного синдрома – на 14%, микроангиопатии – на 37%, нарушений периферического кровообращения – на 43% [5].

На протяжении уже более 30 лет основное место в лечении СД 2 типа занимают препараты сульфонилмочевины. Механизм их действия связан с усилением секреции инсулина и повышением уровня циркулирующего инсулина, однако с течением времени они теряют способность поддерживать гликемический контроль и функцию β -клеток [6, 7, 8, 9]. Препаратом, улучшающим чувствительность тканей к действию инсулина, является метформин. Многогранный механизм действия метформина скорее антигипергликемический, чем гипогликемический. В связи с вышеизложенным комбинация бигуанидов и производных сульфонилмочевины представляется весьма рациональной, поскольку влияет на оба звена патогенеза СД 2 типа: стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность тканей к инсулину [10, 11, 12].

Одним из представителей подобных комбинированных препаратов является Глимекомб® производства ОАО «АКРИХИН», содержащий фиксированные дозы гликлазида 40 мг и метформина 500 мг. Препарат принимается внутрь во время или сразу после еды, как правило, 2 раза в сутки (утром и вечером). Доза препара-

та определяется врачом индивидуально для каждого пациента, в зависимости от уровня глюкозы крови, средняя терапевтическая доза составляет 1–3 табл/сут, максимальная – 5 табл/сут.

Целью настоящего наблюдательного исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Глимекомб® у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы

Обследованы 57 пациентов с установленным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», находившихся в стадии декомпенсации. Всем пациентам в амбулаторно-поликлинических условиях был назначен препарат Глимекомб® в дозе 1–4 табл/сут (в среднем по 1 таблетке 2 раза в сутки – утром и вечером). Длительность наблюдения составила 3 месяца. Дизайн исследования предполагал первичный осмотр пациента с назначением ему препарата и три контрольных визита – через 30, 60 и 90 дней от начала терапии.

На всех визитах врачом-специалистом оценивались объективные статус пациента, соблюдение им диетических рекомендаций, определялись индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровень артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). При наличии у больного хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилась балльная оценка его клинического состояния по В.Ю. Марееву (ШОКС), оценивался уровень гликемии натощак. Гликированный гемоглобин исследовался при первичном осмотре пациента (до начала терапии) и после 3 месяцев лечения.

При каждом контрольном визите оценивались нежелательные явления и выяснялось мнение пациента о препарате (удобство приема, ощущения, связанные с приемом препарата, оценка стоимости препарата для каждого пациента). По показаниям проводилась коррекция получаемой дозы.

Статистическая обработка проведена с использованием ППП Statistica. Использовались методы описательной статистики, несвязанные группы сравнивались по методу Манна – Уитни, анализ связанных групп проводился с использованием критерия Уилкоксона. При сравнении трех и более связанных групп использовали метод Фридмана (ANOVA по Фридмену) с последующими множественными сравнениями по ме-

Комбинация бигуанидов и производных сульфонилмочевины представляется весьма рациональной, поскольку влияет на оба звена патогенеза СД 2 типа: стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность тканей к инсулину.

тоду Ньюмена – Кейлса. Частотные показатели сравнивались по методу χ^2 . Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения, а также в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25} – Q_{75}).

Результаты и обсуждение

Из 57 обследованных мужчин было 21 (36,8%), женщин – 36 (63,2%). Возраст больных составил от 34 до 74 лет. Средний возраст – 58,2 \pm 10,1 лет (Me = 59 лет, Q_{25} – Q_{75} = 51–65 лет).

Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) имелось у 38 больных (66,7%, или 2/3). Нормальная масса тела – только у 2 больных (ИМТ = 24 кг/м²). У остальных 17 больных зафиксирована избыточная масса тела. Средний показатель по ИМТ на момент начала исследования составил 32,1 \pm 4,9 кг/м² (Me = 32,0 кг/м², Q_{25} – Q_{75} = 28,0–34,8 кг/м²).

Сопутствующая патология имела у 48 человек (84,2%). Из них артериальную гипертензию 2–3 ст.



Таблица 1. Основные исследуемые показатели на фоне терапии препаратом Глимекомб®

Показатель	Исходный	Визит 1 (30 дней приема)	Визит 2 (60 дней приема)	Визит 3 (90 дней приема)	P
ИМТ, кг/м ²	32,1 ± 4,9	32,1 ± 5,0	31,9 ± 4,9	31,8 ± 4,8	0,11
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9 ± 1,6	7,2 ± 1,4	6,4 ± 1,1	6,0 ± 0,7	< 0,0001
HbA1c, %	8,9 ± 1,6	–	–	7,4 ± 1,1	< 0,0001

Препарат Глимекомб® производства ОАО «АКРИХИН» содержит фиксированные дозы гликлазида 40 мг и метформина 500 мг. Препарат принимается внутрь во время или сразу после еды, как правило, 2 раза в сутки (утром и вечером). Доза препарата определяется врачом индивидуально для каждого пациента, в зависимости от уровня глюкозы крови, средняя терапевтическая доза составляет 1–3 табл/сут, максимальная – 5 табл/сут.

имели 44 пациента, в том числе в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения – 7 пациентов. У остальных наблюдались мочекаменная болезнь, остеохондроз позвоночника, Herpes zoster, эндемический зоб.

Придерживались диетических рекомендаций или «нарушали диету лишь изредка» 32 пациента (56,1%), нарушали диету 1 и более раз в неделю 25 пациентов (43,9%). В исследование был включен 21 больной с впервые выявленным СД (36,8%). Длительность СД у остальных больных составила от 2 мес. до 11 лет. Средняя длительность заболевания – 3,4 ± 3,1 года (Me = 2 г., Q₂₅–Q₇₅ = 1,0–4,5 г.). У половины больных СД имел длительность до 5 лет (28 из 57 больных, или 49,1%).

Все включенные больные находились в стадии декомпенсации углеводного обмена. Уровень HbA1c у них составлял от 7,0% до 12,3%. Средний уровень – 8,9 ± 1,6% (Me = 8,1%, Q₂₅–Q₇₅ = 7,6–9,9%). Больные с впервые выявленным СД и СД длительностью до 1 года не отличались по степени компенсации от больных с длительностью СД более 1 года (p = 0,38).

Больные, у которых диабет был диагностирован до начала исследования, получали следующие

назначения: диетические мероприятия проводились у 7 больных (12,3%); препараты сульфонилмочевины получали 19 человек, метформин – также 19 человек. Из них 8 получали комбинированную терапию (2 – в виде препарата ГлибOMET; 6 – в виде раздельного приема препаратов гликлазида и метформина).

Таким образом, в исследование включены больные СД 2 типа, которые, несмотря на предшествующую терапию метформином и/или препаратами сульфонилмочевины, находились в стадии декомпенсации. Им была назначена комбинированная терапия представителями обеих групп в виде препарата Глимекомб®.

На фоне приема препарата отмечалось статистически значимое снижение уровня гликемии натощак уже после первого месяца терапии (8,9 ± 1,6 vs 7,2 ± 1,4; p < 0,05) (табл. 1).

В дальнейшем эта тенденция сохранялась. Так, на втором визите (60 дней приема препарата) уровень гликемии натощак был статистически значимо ниже как исходного уровня (6,4 ± 1,1 vs 8,9 ± 1,6; p < 0,05), так и уровня первого визита (6,4 ± 1,1 vs 7,2 ± 1,4; p < 0,05).

На третьем визите (90 дней приема препарата) уровень гликемии натощак был также значимо ниже исходного уровня (6,0 ± 0,7 vs 8,9 ± 1,6; p < 0,0001), а также уровней первого (6,0 ± 0,7 vs 7,2 ± 1,4; p < 0,05) и второго визитов (6,0 ± 0,7 vs 6,4 ± 1,1; p < 0,05) (рис. 1).

Уровень HbA1c на фоне терапии также значимо снизился: до начала терапии он составлял 8,9 ± 1,6%, через 3 месяца терапии – 7,4 ± 1,1% (p < 0,0001) (рис. 2).

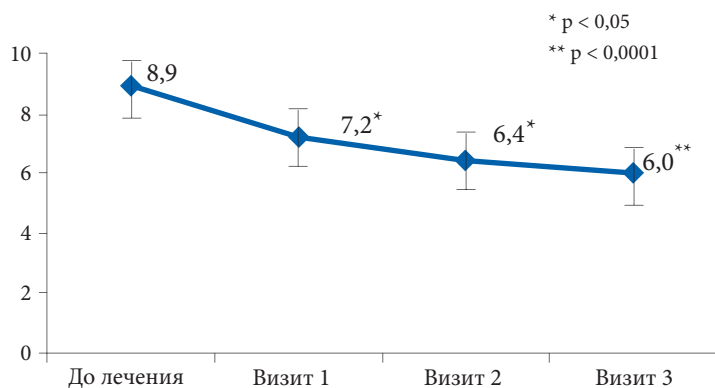


Рис. 1. Динамика уровней гликемии натощак на фоне приема препарата Глимекомб®

Решение для каждого врача



**ДЕФЕКТ СЕКРЕЦИИ
ИНСУЛИНА**

**ИНСУЛИНО-
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

ВЫБОР ПРЕПАРАТА С УЧЕТОМ ОСНОВНОГО ЗВЕНА ПАТОГЕНЕЗА

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК -
ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ**
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА**

**ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ**

 **акрихин**

Реклама

142450, г. Старая Купавна, Московская обл., Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03

www.akrikhin.ru

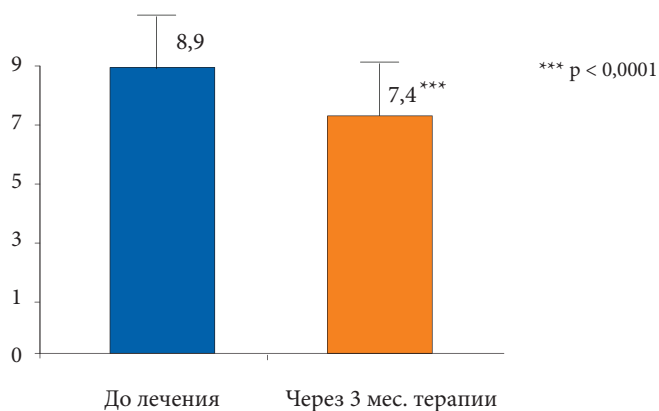


Рис. 2. Изменение уровня гликированного гемоглобина на фоне трехмесячного приема препарата Глимекомб®

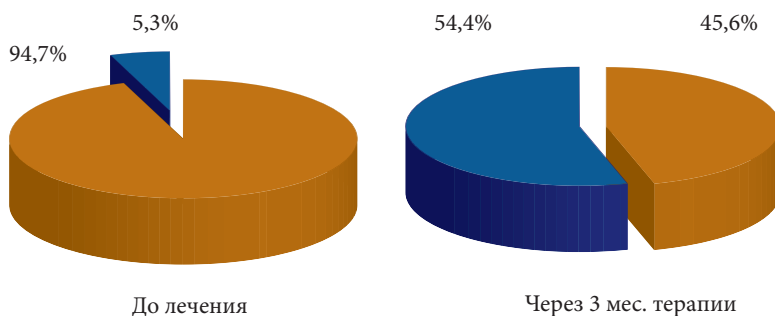


Рис. 3. Доля больных с уровнем гликированного гемоглобина 7% и менее (синий сектор) до и после терапии препаратом Глимекомб®

Если до лечения доля больных с уровнем гликированного гемоглобина 7% и менее составляла всего 5,3% (3 пациента из 57), то после 3 месяцев терапии Глимекомбом® их количество возросло в 10 раз (31 пациент, или 54,4%; $\chi^2 = 32,86$; $p < 0,0001$; рис. 3).

Нарастания массы тела на фоне приема препарата Глимекомб® не отмечалось. При динамическом определении ИМТ, напротив, было отмечено снижение ИМТ с $32,1 \pm 4,9$ кг/м² до $31,8 \pm 4,8$ кг/м² (различия не достигли статистической значимости, $p = 0,11$). Снижение ИМТ произошло у трети больных (у 19 человек, или 33,3%). Незначительное повышение ИМТ имело место у 4 больных (7,0%) (на $0,5$ – 2 кг/м²), что сами больные связывали с малоподвижным образом жизни.

Отдельному анализу были подвергнуты больные, принимавшие до начала терапии препаратом Глимекомб® отдельно гликлазид и метформин (6 больных). Несмотря на получаемую терапию, все эти больные были декомпенсированы, средний уровень гликированного гемоглобина на момент включения в исследование составил $8,9 \pm 1,2\%$ (5 из 6 больных имели HbA1c выше 8%).

На фоне приема препарата Глимекомб® у этих больных также снизился уровень гликированного гемоглобина ($7,8 \pm 1,0\%$ vs $8,9 \pm 1,2\%$; $p = 0,046$) и показатель гликемии натощак ($6,3 \pm 0,4$ vs $8,6 \pm 1,5$ ммоль/л; $p = 0,012$).

Переносимость препарата Глимекомб® оценивалась врачами и пациентами как хорошая. Нежелательных явлений при приеме

препарата не зафиксировано, отмены препарата ни у одного больного не потребовалось. Кратность приема препарата Глимекомб® (у большинства (87,7%) пациентов – 1–2 раза в сутки) была расценена пациентами как удобная. Из побочных эффектов отмечались нежелательные явления со стороны ЖКТ: тошнота – у 1 больного; минимальная диарея – у 2; дискомфорт в животе и метеоризм – у 2; горечь во рту – у 1 (после коррекции диеты – исключения жирной и копченой пищи – состояние нормализовалось).

Улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости на фоне приема препарата Глимекомб® отметили 7 человек, у 4 уменьшилась сухость кожи и слизистых. Коррекция дозы по истечении первого месяца лечения потребовалась у 24 человек (у 20 – увеличение, у 4 – снижение). После двух месяцев лечения доза была скорректирована еще у 6 пациентов (у 5 – увеличена, у 1 – снижена). Максимально доза препарата Глимекомб® повышалась до 4 табл/сут (7 пациентов из 57, или 12,3%).

Все практикующие врачи, принимавшие участие в исследовании, собираются рекомендовать своим пациентам препарат Глимекомб® для дальнейшего приема.

Выводы

1. Препарат Глимекомб® ОАО «АКРИХИН» имеет хороший гипогликемический эффект у больных СД 2 типа, снижает гликемию натощак и уровень гликированного гемоглобина. На малой выборке получены данные о большей эффективности Глимекомба® в сравнении с отдельным применением гликлазида и метформина.
2. Применение препарата Глимекомб® безопасно даже в высоких дозах и нейтрально в отношении массы тела.
3. Препарат Глимекомб® удобен в применении для врача и пациента, а также доступен по цене, что повышает комплаентность пациентов с СД 2 типа. 🌟

Главное медицинское управление УД Президента РФ
ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
План мероприятий для медицинских работников на 2011 год

Место проведения: Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, ФГУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ

II полугодие 2011

7 сентября	Невынашивание беременности: амбулаторная и стационарная помощь Руководитель: Академик РАМН Л.В.Адамян , главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава
21 сентября	Ежегодная конференция «Современные возможности диагностики и лечения болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины» Руководитель: Профессор О.Н.Минушкин , главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ «Учебно-научного медицинского центра» УД Президента РФ
28 сентября	Проблемы психического здоровья пожилых пациентов Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул.Новый Арбат 36/9 Руководитель: Академик РАМН А.С.Тиганов , главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научного центра психического здоровья» РАМН
5 октября	Генитальные инфекции и патологии шейки матки Руководитель: Профессор В.Н.Прилепская , заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГУ «Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад.В.И.Кулакова» МЗиСР РФ
19 октября	Системный подход к диагностике и лечению остеопороза Руководители: Профессор А.М.Мкртумян , заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГОУ ВПО «Московского государственного медико-стоматологического университета» Росздрава
9 ноября	Дерматология Руководитель: Профессор О.Л.Иванов , главный дерматовенеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова» Росздрава
16 ноября	Ежегодная конференция «Сахарный диабет II типа и метаболический синдром» Руководитель: Профессор А.М.Мкртумян , заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГОУ ВПО «Московского государственного медико-стоматологического университета» Росздрава
7 декабря	Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов у женщин Руководитель: Академик РАМН Л.В.Адамян , главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава
21 декабря	Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения» Руководители: Профессор Б.А.Сидоренко , заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГУ «Учебно-научного медицинского центра» УД Президента РФ; Профессор С.Н.Терещенко , руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗиСР РФ

По вопросам участия обращаться по телефонам: (495)614-40-61, 614-43-63 и эл.почте: medicinet@mail.ru
www.medq.ru



Центральная
клиническая
больница № 1
ОАО «РЖД»

Терапия, основанная на инкретинах. Опыт применения Галвус и Галвус Мет в российской клинической практике: предварительные данные

Заслуженный врач РФ, к. м. н. Э.А. ВОЙЧИК

В статье представлены данные, говорящие о месте препаратов инкретинового ряда в терапии пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа; разбираются механизмы действия и терапевтическая эффективность вилдаглиптина при СД. Приводятся данные международных исследований по изучению эффективности вилдаглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионами у больных с неудовлетворительным контролем заболевания. Представлены результаты наблюдательной постмаркетинговой программы по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Галвус (вилдаглиптин) и Галвус Мет (фиксированная комбинация вилдаглиптина и метформина) в условиях реальной клинической практики в разных регионах России. Показано, что применение препарата Галвус как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины эффективно и безопасно у пациентов с широким диапазоном значений уровня HbA_{1c}, любого возраста с любой массой тела. При этом отмечается минимальный риск развития гипогликемий и побочных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Каковы особенности, характеризующие современную когорту больных СД? С одной стороны, это увеличение продолжительности жизни пациентов (связанное с общим увеличением продолжительности жизни населения) и выявление СД 2 типа в зрелом и пожилом возрасте на фоне уже имеющихся различных сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Нередко диагноз «сахарный диабет 2 типа» устанавливается несвоевременно, с большим опозданием, когда у больного уже имеются диабетические осложнения. С другой стороны, наблюдается значительное «омоложение» впервые выявленного СД 2 типа. Основными характеристиками этой группы больных являются относительно молодой возраст диагностики СД (от 30 лет); достаточно долгая (более 30 лет) ожидаемая продолжительность жизни; избыточная масса тела/ожирение в дебюте диабета; отсутствие в большинстве случаев тяжелых форм сопутствующих заболеваний или осложнений СД; постоянное численное увеличение этой группы [1]. Выбор сахароснижающей терапии при манифестации СД 2 типа

В первом десятилетии XXI века наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), преимущественно 2 типа. Продолжаются изучение патогенеза заболевания, разработка и внедрение в клиническую практику новых эффективных сахароснижающих препаратов.



в любом возрасте имеет огромное значение для дальнейшего течения заболевания. В основе выбора препаратов лежат следующие основные принципы:

- максимальная эффективность в отношении достижения и длительного поддержания целевого уровня гликемии (по уровню HbA1c) для снижения рисков микро- и макрососудистых осложнений без увеличения массы тела;
- минимальный риск развития гипогликемий, особенно тяжелых, влияющих на прогноз заболевания и стоимость лечения из-за частых госпитализаций (почему-то на последний факт не обращается должного внимания в обычной клинической практике. – *Прим. авт.*);
- безопасность использования с учетом отдаленных результатов;
- хорошая переносимость и простота дозирования, удобство применения, кратность приемов;
- возможность комбинации с другими сахароснижающими препаратами при необходимости усиления терапии или комбинация в единой готовой лекарственной форме;
- стоимость лечения [1].

Крупнейшие базовые клинические исследования – UKPDS, ADOPT – продемонстрировали, что достижение строгих целевых значений гликемии при манифестации СД 2 типа ($HbA1c \leq 6,5\%$) в дальнейшем достоверно снижает риски всех осложнений СД 2 типа, замедляет прогрессирующее ухудшение функции β -клеток и улучшает качество жизни больных [2, 3, 4, 5]. Однако закончившиеся в 2008–2010 гг. крупные клинические исследования ACCORD, ADVANCE, VADT обратили внимание специалистов на необходимость безопасного достижения строгих целевых значений гликемии и целесообразность индивидуализации этих целей в зависимости от возраста пациента, длительности диабета, ожидаемой продолжительности жизни, рисков развития гипогликемий, сопутствующих сердечно-

сосудистых заболеваний и атерогенных дислипидемий [6, 7].

На основании результатов и выводов клинических исследований был разработан Консенсус ААСЕ/АСЕ (Американская ассоциация клинических эндокринологов/Американский колледж эндокринологов) 2009 г., в котором впервые сахароснижающая терапия была стратифицирована по уровню HbA1c на старте и пополнилась новыми препаратами инкретин-направленного действия, которые наряду с метформином были отнесены к препаратам первого ряда выбора, а также рекомендовались для интенсификации сахароснижающей терапии в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионами и инсулином [8]. Используемые прежде схемы лечения для поддержания целевого уровня HbA1c были основаны на применении традиционных сахароснижающих препаратов (или их комбинаций), из которых ни один не воздействовал на все патогенетические дефекты СД 2 типа: инсулинорезистентность, прогрессирующее нарушение функции β -клеток поджелудочной железы и секреции глюкогона [9].

К революционным открытиям в диабетологии, изменившим наши представления о возможности управления СД, относится исследование секреции кишечных пептидов – инкретинов (глюкагоноподобный пептид – ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинопотропный пептид – ГИП) – и их роли в регуляции углеводного обмена, а также разработка лекарственных препаратов, воспроизводящих эффекты инкретинов, сниженных у больных СД 2 типа [9, 10]. Наибольший интерес среди инкретинов представляет глюкагоноподобный пептид ГПП-1.

ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина при высоких значениях гликемии (при нормогликемии стимуляция секреции инсулина прекращается), подавляет избыточную секрецию глюкогона (только в условиях гипергликемии) и не подавляет секрецию глюкогона при

нормогликемии, тем самым предотвращает развитие гипогликемий [11]. В эксперименте на животных показано, что ГПП-1 способствует увеличению массы β -клеток [12, 13]. К внепанкреатическим эффектам ГПП-1 относятся замедление эвакуации пищи из желудка, усиление чувства насыщения, снижение количества потребляемой пищи и массы тела, кардиоваскулярная протекция, клинически значимое снижение систолического артериального давления (АД) [14]. Инкретины характеризуются коротким периодом полужизни (2 мин для ГПП-1 и 6 мин для ГИП), так как быстро инактивируются ферментом дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4).

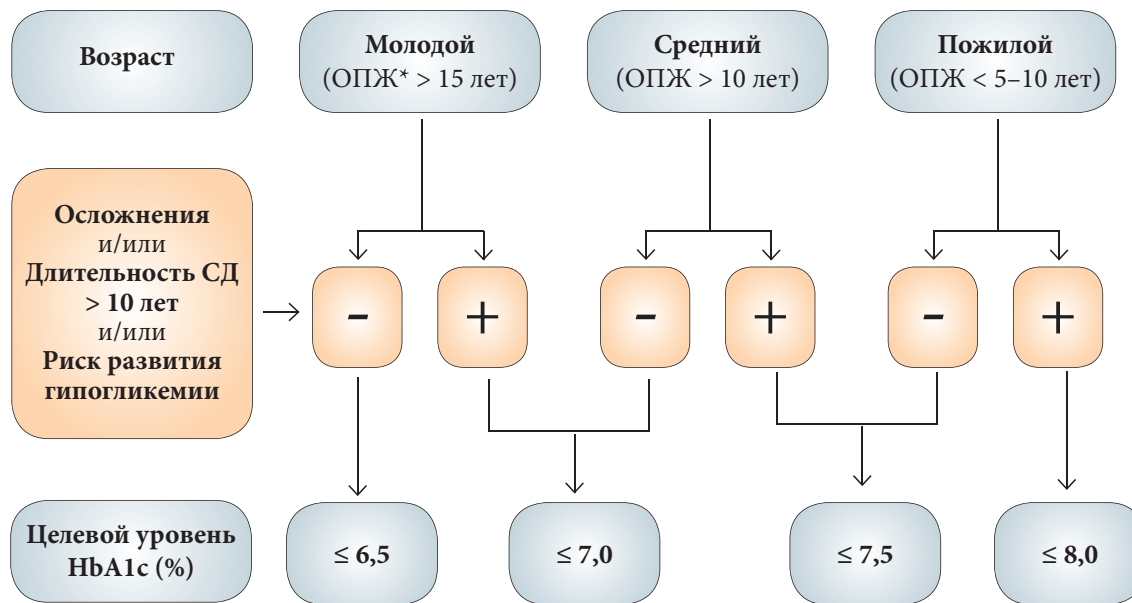
В настоящее время в терапии СД 2 типа используют два класса препаратов, поддерживающих или имитирующих действие ГПП-1. К первому классу относятся препараты, воспроизводящие эффекты инкретинов, – миметики и аналоги ГПП-1, устойчивые к разрушающему действию ДПП-4: эксенатид (Баета) и лираглутид (Виктоза), которые вводятся подкожно и обеспечивают высокие фармакологические концентрации ГПП-1. Другой класс – селективные ингибиторы ДПП-4. Данные препараты вво-

В России в практическом здравоохранении используются следующие ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиз).

дятся перорально, в результате их действия повышается до физиологической нормы уровень и период циркуляции в плазме собственных инкретинов ГПП-1 и ГИП, следовательно, усиливаются панкреатические и внепанкреатические эффекты обоих инкретиновых гормонов. В России в практическом здравоохранении используются следующие ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиз).



Согласованное мнение экспертов РАЭ (октябрь 2010)



* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 1. Индивидуализированный выбор целевого уровня HbA1c в зависимости от возраста (ОПЖ), осложнений, длительности СД 2 типа, риска гипогликемий

В октябре 2010 г. экспертами Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) было представлено согласованное мнение по индивидуализированному выбору целевого значения HbA1c в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений, риска гипогликемий (рис. 1).

В первом номере журнала «Сахарный диабет» за 2011 г. опубликован проект Консенсуса совета экспертов РАЭ по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа (рис. 2, 3, 4). В консенсусе выделены 3 этапа лечения: старт – интенсификация – дальнейшая интенсификация. Приоритетами в выборе препаратов признаны их безопасность и эффективность, и определено место ингибиторов ДПП-4 в алгоритмах терапии [15]. При инициации терапии СД 2 типа при уровне HbA1c 6,5–7,5% ингибиторы ДПП-4 могут рассматриваться как альтернатива метформину по сахароснижающей активности и низкому риску гипогликемий в

качестве монотерапии или в комбинации с метформинном или другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), но при этом ингибиторы ДПП-4 лучше переносятся больными, не вызывают желудочно-кишечных расстройств, их использование не противопоказано при умеренных нарушениях функции печени и почек, различных состояниях гипоксии и не ограничено возрастом пациента. Ингибиторы ДПП-4 также рекомендованы для интенсификации терапии у больных с уровнем HbA1c более 7,5% в комбинации с другими ПССП и инсулином [5]. Одним из хорошо изученных представителей группы ингибиторов ДПП-4 является препарат Галвус (вилдаглиптин, «Новартис»), зарегистрированный в РФ 14.10.2008. Основным механизмом действия вилдаглиптина заключается в мощном селективном дозозависимом ингибировании фермента ДПП-4, вследствие чего повышается уровень и длительность присутствия в плазме ГПП-1 и ГИП, тем самым улучшается глюкозозависимая

секреция инсулина и снижается повышенная секреция глюкагона. Основным эффектом вилдаглиптина является снижение уровня HbA1c, отражающее улучшение контроля гликемии [16]. Галвус (вилдаглиптин) выпускается в таблетках по 50 мг для приема 2 раза в сутки независимо от приема пищи и в комбинированном препарате Галвус Мет – Галвус + метформин – в дозах 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг, 50 мг/1000 мг соответственно (в РФ зарегистрирован 10.03.2009). В настоящее время существует достаточная доказательная база (более 70 рандомизированных многоцентровых клинических исследований, в которых препарат принимали в общей сложности 14 тыс. пациентов) эффективности и безопасности применения вилдаглиптина при СД 2 типа [14]. Анализ клинических исследований показал, что вилдаглиптин эффективен при гипергликемии различной степени, у пациентов с разным ИМТ и относящихся к различным возрастным группам [13].



Консенсус по старту и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии



* МЕТ – метформин, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.

** СМ – сульфонилмочевина, ГЛИ – глиниды, ТЗД – тиазолидиндионы.

Рис. 2. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5%

Консенсус по старту и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии

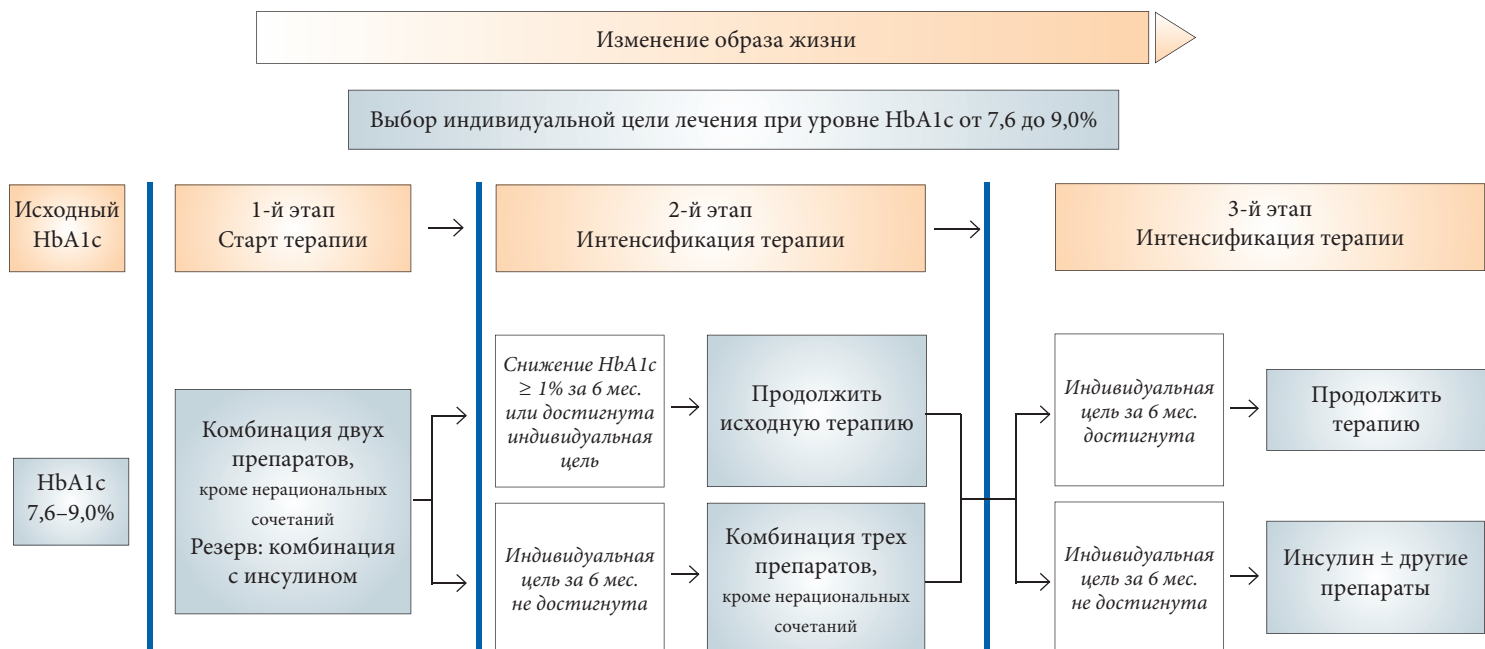


Рис. 3. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%



Консенсус по старту и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии

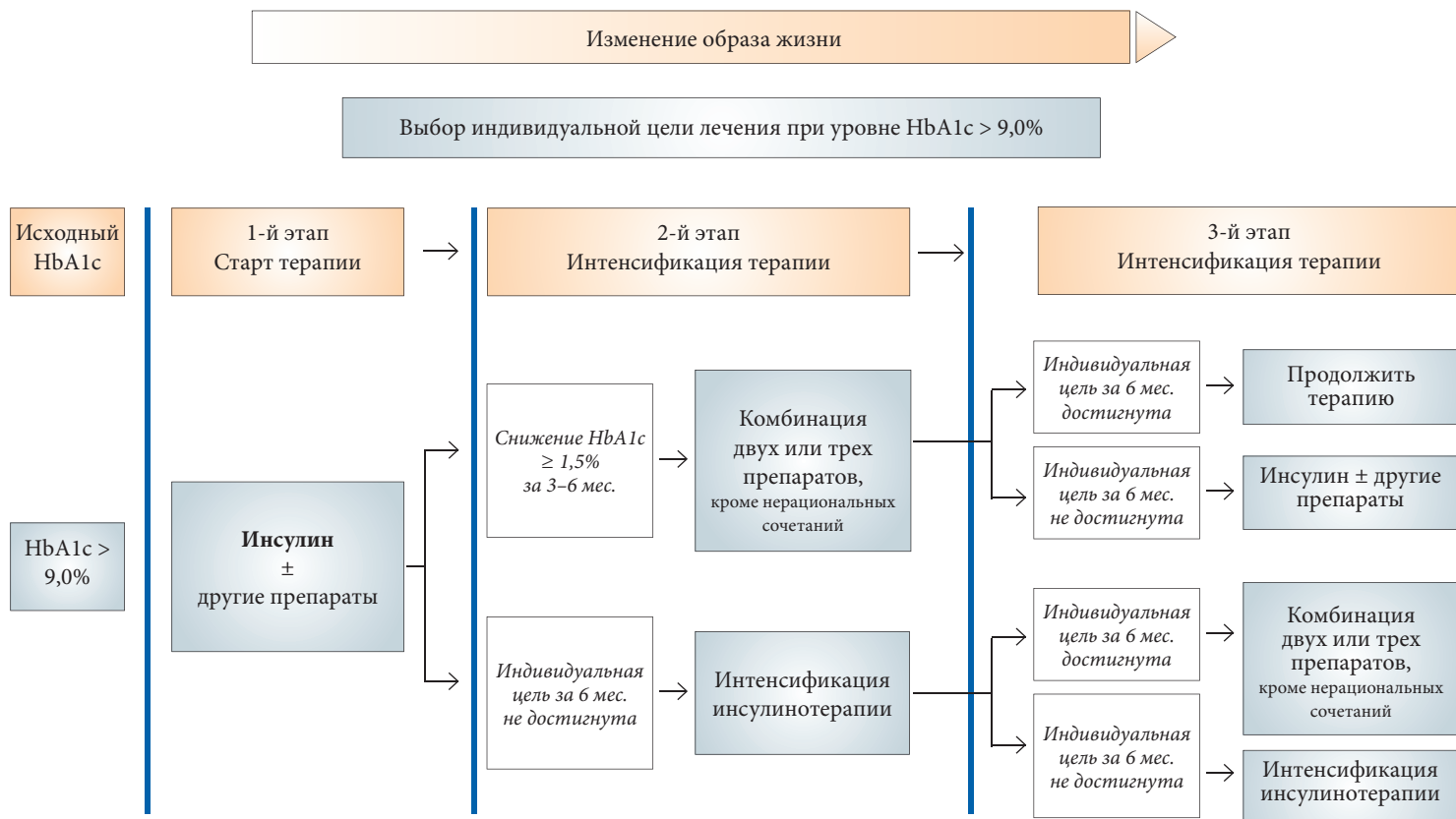


Рис. 4. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c > 9,0%

При монотерапии вилдаглиптином в дозе 100 мг/сут в течение 24 недель у больных, не получавших ранее сахароснижающей терапии, по сравнению с приемом плацебо

отмечено снижение уровня HbA1c от 0,6% при исходном уровне HbA1c $\leq 8\%$ и до 1,9% при уровне HbA1c $> 10\%$. Уровень HbA1c снизился в среднем на 1% как у больных СД 2 типа с нормальной массой тела, так и у больных с ИМТ ≥ 35 кг/м². Снижение уровня HbA1c в группах больных СД 2 типа моложе 65 лет и более старшего возраста на фоне приема вилдаглиптина составило в среднем 1,1% [17, 18]. В других клинических исследованиях было показано, что монотерапия вилдаглиптином в течение более 6 месяцев по эффективности сопоставима с монотерапией метформинном, тиазолидиндионами и акарбозой [19, 20]. В группах пациентов с исходным уровнем HbA1c 7,5–11,0%, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут или метформин в дозе до 2000 мг/сут, через 54 недели наблюдения отмечено снижение уровня HbA1c на фоне при-

ема вилдаглиптина ($1,0 \pm 0,1\%$) и метформина ($1,4 \pm 0,1\%$). Различия в уровне HbA1c между группами после лечения были недостоверными. Многочисленные клинические плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали отличную переносимость вилдаглиптина (частота нежелательных явлений была сопоставима с плацебо) и низкий риск гипогликемий [9, 21]. Кроме того, метаанализ проведенных клинических исследований показал, что терапия вилдаглиптином не повышает риск развития панкреатитов, не оказывает негативного влияния на иммунную и гепатобилиарную системы, не увеличивает риски сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [22, 23, 24]. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность комбинации вилдаглиптина с метформинном, препаратами

Основной механизм действия вилдаглиптина заключается в мощном селективном дозозависимом ингибировании фермента ДПП-4, вследствие чего повышается уровень и длительность присутствия в плазме ГПП-1 и ГИП, тем самым улучшается глюкозозависимая секреция инсулина и снижается повышенная секреция глюкагона. Основным эффектом вилдаглиптина является снижение уровня HbA1c, отражающее улучшение контроля гликемии.

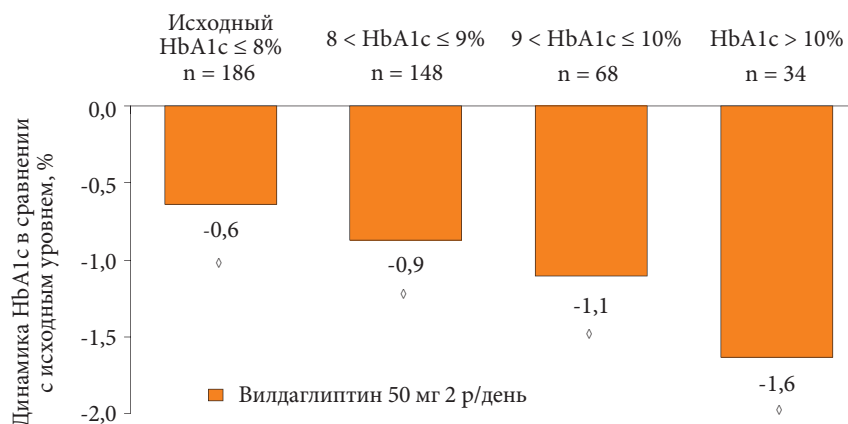


сульфонилмочевины, тиазолидиндиолами. У больных с неудовлетворительным контролем СД 2 типа (HbA1c 7,5–11%) на фоне приема максимальной дозы метформина при добавлении вилдаглиптина в дозе 50–100 мг через 24 недели отмечалось снижение уровня HbA1c на 0,7% и 1,1% по сравнению с группой больных, получавших метформин + плацебо [25]. Высокая эффективность в снижении уровня HbA1c при добавлении вилдаглиптина к метформину продемонстрирована у больных СД 2 типа: у лиц пожилого возраста, пациентов с ожирением и с неудовлетворительным контролем заболевания. Добавление вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут больным СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема глимепирида сопровождалось достоверным снижением уровня HbA1c на $0,7 \pm 0,1\%$ по сравнению с группой больных, получавших глимепирид + плацебо. В этом исследовании отмечено снижение HbA1c у больных старше 65 лет ($0,8 \pm 0,2\%$) и у больных с исходным уровнем HbA1c > 9% ($0,9 \pm 0,2\%$) [26].

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании в течение 4 недель изучалось влияние вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут на постпрандиальный уровень липидов и метаболизм липопротеинов у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших сахароснижающей терапии, по сравнению с плацебо. Было показано, что прием вилдаглиптина значительно снижает постпрандиальный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы, уровень ТГ хиломикрон, аполипопротеинов В-48, входящих в состав хиломикрон, и холестерина хиломикрон после приема смешанной пищи с высоким содержанием жира [27].

Почему комбинация вилдаглиптина с метформином в готовой форме Галвус Мет обеспечивает наиболее эффективное снижение уровня HbA1c у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии? Несколько иссле-

Вилдаглиптин эффективен при различной выраженности гипергликемии: анализ при добавлении препарата к метформину



◊ p < 0,001 в сравнении с исходным. Суммарный анализ данных исследований 2303, 2354, intention-to-treat / primary intention-to-treat population.

Рис. 5. Анализ эффективности добавления вилдаглиптина к метформину*

*Bogli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10. № 1. P. 82–90.

Data on file. Novartis Pharmaceuticals. CLAF237A2354.

дований показали, что ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин приводит к двух-четырёхразовому повышению активности ГПП-1 и ГИП [27]. В других исследованиях было показано, что метформин повышает уровни ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа через механизм, независимый от ингибирования ДПП-4, возможно, путем усиления синтеза ГПП-1 [28]. Полученные данные позволили предположить, что комбинация метформина с ингибиторами ДПП-4 обладает преимуществами в терапии СД 2 типа [29].

Результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием пациентов с СД 2 типа (уровень инкретин ГПП-1 и ГИП определялся через 6 недель терапии вилдаглиптином 50 мг/2 сут или плацебо) показали, что вилдаглиптин повышал постпрандиальные уровни активных ГПП-1 и ГИП, но увеличение уровня постпрандиального ГПП-1

оказалось значительно более выражено в группе пациентов, получавших метформин, в сравнении с терапией пациентов, ранее не получавших лечение метформином [29].

Анализ данных продемонстрировал: ДПП-4-ингибирование вилдаглиптином оказывало более выраженные эффекты на активность ГПП-1 у пациентов, получавших одновременно метформин, чем у пациентов, не получавших ранее терапии, что позволяет предположить синергизм между метформином и вилдаглиптином. Эти данные могут объяснить также более выраженный эффект терапии вилдаглиптином, проявляющийся в снижении уровня HbA1c, тощачковой и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 2 типа и плохим контролем на фоне приема метформина при добавлении к терапии вилдаглиптина [25, 31] (рис. 5).



Российская наблюдательная постмаркетинговая программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

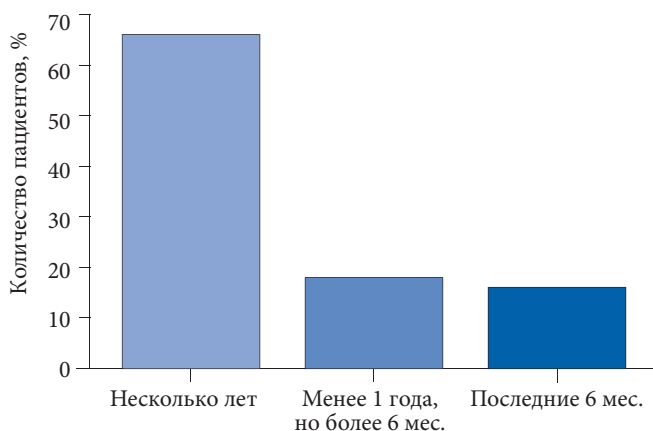


Рис. 6. Длительность СД 2 типа у участников российской наблюдательной постмаркетинговой программы по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

При оценке когорты пожилых пациентов (возраст 65 лет или старше) было показано, что вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 р/сут в комбинации с метформином обеспечивал достоверное снижение уровня HbA1c (-1,3%) за 24 недели терапии в сравнении с плацебо (-0,2%, $p < 0,01$), что демонстрирует эффективность комбинированной терапии при лечении пожилых пациентов с СД 2 типа [25]. У пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 р/сут в комбинации с метформином обеспечивал достоверное снижение HbA1c на -0,8% в сравнении с комбинацией «плацебо + метформин» ($p < 0,01$). Подгрупповой анализ показал, что у пациентов с исходным HbA1c $> 9\%$ отмечалось значительное снижение уровня HbA1c -1,3% ($p < 0,01$ в сравнении с плацебо). Полученные результаты демонстрируют: вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 р/сут в сочетании с метформином эффективен в терапии пожилых пациентов и пациентов с повышенной или избыточной массой тела с СД 2 типа и плохим контролем на предшествующих вариантах терапии [25, 31].

В связи с тем что гипертензия является важным фактором сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД, изучалось влияние

вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 р/сут в сочетании с метформином на показатели артериального давления (АД) в группе пациентов с гипертонией (САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). В сравнении с комбинацией «плацебо + метформин» терапия вилдаглиптином 50 мг 2 р/сут обеспечила достоверно более выраженное снижение ДАД (-4,0 в сравнении с -0,9) и САД (-9,8 в сравнении с -6,3) [25, 32]. Положительное влияние вилдаглиптина на уровень АД свидетельствует о благоприятном профиле терапии препаратом у пациентов с СД 2 типа и гипертонией, однако такой эффект вилдаглиптина требует дальнейшего изучения.

Таким образом, препарат группы ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптин (Галвус и его фиксированная комбинация с метформином Галвус Мет) по результатам многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований является современным «идеальным» препаратом для лечения больных СД 2 типа, обладающим высокой сахароснижающей активностью, низким риском развития гипогликемий и нежелательных побочных эффектов.

Уже известны предварительные результаты наблюдательной пост-

маркетинговой программы по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус в условиях реальной клинической практики в разных регионах России. Напомним, что с целью оценки эффективности вилдаглиптина в реальной клинической практике в 2010 г. в ряде регионов России стартовала открытая наблюдательная программа по изучению эффективности и безопасности применения препарата Галвус в моно- и комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем на предшествующей терапии.

В промежуточный анализ исследования были включены 264 пациента, которые прошли 2 визита, – 67 (25,4%) мужчин и 197 (74,6%) женщин – с соответствующими критериями включения/исключения.

Возраст пациентов варьировал от 28 до 80 лет, составив в среднем $56,4 \pm 8,7$ лет. Средняя масса тела у включенных в исследование пациентов составила $88,8 \pm 16,3$ кг (от 56 до 170 кг), средний индекс массы тела – $32,0 \pm 5,5$ кг/м² (от 21,8 до 68,1 кг/м²).

Длительность СД 2 типа составила: несколько лет у 173 (66%); менее 1 года, но более 6 месяцев – у 47 (18%); заболевание было выявлено в течение последних 6 месяцев у 42 (16%) пациентов (рис. 6). СД 2 типа средней тяжести выявлен у 98,8% пациентов. По степени компенсации гликемии пациенты распределились следующим образом: субкомпенсированный СД наблюдался у 24,5% и декомпенсированный – у 74,5% включенных в программу пациентов.

У большинства пациентов, вероятно в связи с неудовлетворительным контролем гликемии и длительным стажем СД, отмечены следующие осложнения (в процентах от общего числа пациентов):

- диабетическая ретинопатия – 13,6%;
- диабетическая нефропатия – 4,5%;
- диабетическая нейропатия – 43,2%;



- облитерирующее заболевание сосудов нижних конечностей – 6,8%.

Чаще всего в качестве развившихся осложнений отмечалась диабетическая нейропатия, причем нередко в сочетании с ретинопатией, нефропатией или облитерирующим заболеванием сосудов нижних конечностей и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анализ показал следующее распределение сопутствующих заболеваний (процент от включенных в анализ пациентов): артериальной гипертензией (АГ) страдали 51,5% пациентов, ИБС – 24,2%, ХСН – 0,8%, артритом/артрозом – 4,5%, болезнями ЖКТ и печени – 12,5%, другими сопутствующими заболеваниями – 10,6%. Всего сопутствующую терапию получал 141 пациент (53,4%); 12 пациентов принимали 3 препарата, 41 пациент – 2 препарата, 88 пациентов – 1 препарат.

На визите 0 средний уровень HbA1c составлял $8,38 \pm 1,0\%$ (колебания HbA1c – от 6,2 до 12,7%). Колебания глюкозы крови натощак варьировали от 4,5 до 14,6 ммоль/л, средний уровень составил $8,66 \pm 1,56$ ммоль/л. Си-

Российская наблюдательная постмаркетинговая программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

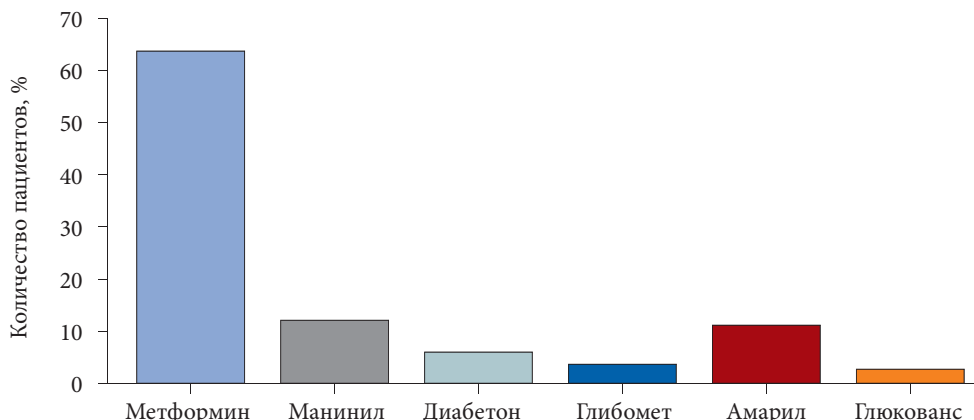


Рис. 7. Распределение предшествующей пероральной сахароснижающей терапии

столическое АД колебалось от 100 до 180 мм рт. ст. и в среднем составляло $135,7 \pm 13,95$ мм рт. ст., диастолическое АД колебалось от 54 до 110 мм рт. ст. и в среднем составляло $84,17 \pm 9,45$ мм рт. ст. До начала терапии Галвусом участники исследования получали следующие ПССП (процент от всех пациентов, получавших такую терапию): Амарил принимали 13,6%, Глибомет – 11,6%, Глюкованс – 3%, Диабетон МВ – 13,6%, Манинил – 20,1%, метформин – 65,8% пациентов. Из них 72,86% пациентов

принимали только один препарат, 26,63% – 2 препарата и 0,50% пациентов – три препарата (рис. 7).

На визите 0 пациенты были рандомизированы на 4 группы, к проводимой терапии был добавлен Галвус в дозе 50 мг 2 раза в сутки:

- 1-я группа (n = 51) – Галвус, монотерапия – 19,3%;
- 2-я группа (n = 136) – Галвус + метформин – 51,5%;
- 3-я группа (n = 63) – Галвус + ПСМ – 23,9%;
- 4-я группа (n = 14) – Галвус + метформин + ПСМ (5,3%).

Таблица 1. Базовая характеристика пациентов, включенных в исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

Параметры/группы терапии	Галвус, монотерапия	Галвус + метформин	Галвус + ПСМ	Галвус + метформин + ПСМ
Возраст	52,47	55,48	61,25	57,71
Пол, м/ж	17/34	31/105	17/46	2/12
Длительность СД: несколько лет / более 6 мес. / последние 6 мес., чел.	19/7/25*	85/37/14	57/3/3	12/2/0
ИМТ, кг/м ²	$30,35 \pm 4,51$	$34,05 \pm 5,78$	$29,92 \pm 4,60$	$30,46 \pm 3,00$
САД/ДАД, мм рт. ст., сред. САД, ДАД	125/80 $125,9 \pm 11,76$ $80,2 \pm 8,42$	136/85 $136,7 \pm 12,48$ $85,4 \pm 8,75$	139/85 $139,1 \pm 14,97$ $84,6 \pm 10,73$	146/84 $146,7 \pm 12,14$ $84,3 \pm 10,68$
HbA1c, %	$8,38 \pm 0,86$	$8,33 \pm 1,04$	$8,51 \pm 1,13$	$8,25 \pm 0,72$
Гликемия натощак, моль/л	$7,9 \pm 1,27$	$8,9 \pm 1,63$	$8,7 \pm 1,50$	$9,27 \pm 1,52$

* В группе «Галвус, монотерапия» относительно выше доля пациентов с диагнозом, установленным в последние 6 месяцев, – 50%, тогда как в группе «Галвус + метформин» 63% пациентов, в группе «Галвус + ПСМ» 90,5% и группе «Галвус + метформин + ПСМ» 85,7% пациентов страдали СД 2 типа несколько лет.

Таблица 2. Динамика массы тела по группам терапии через 6 месяцев лечения препаратом Галвус (ИМТ, кг/м²)

Группа терапии	ИМТ, кг/м ²		Кол-во пациентов, чел.	Р
	Исходно	Через 6 мес.		
Галвус, монотерапия	30,35 ± 4,5	30,2 ± 2,5	51	= 1,0
Галвус + метформин	34,05 ± 5,7	30,8 ± 3,4	135	< 0,6
Галвус + ПСМ	29,92 ± 4,6	28,3 ± 7,1	61	= 0,6
Галвус + метформин + ПСМ	30,46 ± 3,0	28,6 ± 5,4	14	< 0,8

Таблица 3А. Динамика уровня HbA1c от исходных значений в группах лечения через 6 месяцев терапии препаратом Галвус

Группа терапии	Среднее снижение от исходного, %	n	Р
Галвус, монотерапия	-8,4013	51	< 0,09
Галвус + метформин	-10,3799	133	< 0,05
Галвус + ПСМ	-8,0501	60	< 0,1
Галвус + метформин + ПСМ	-12,3791	11	< 0,001
Всего	-9,5222	255	< 0,04

Таблица 3Б. Динамика гликемии натощак от исходных значений в группах лечения через 6 месяцев терапии препаратом Галвус

Группа терапии	Среднее снижение от исходного, ммоль/л	n	Р
Галвус, монотерапия	-13,0518	51	< 0,06
Галвус + метформин	-19,2293	134	< 0,001
Галвус + ПСМ	-17,0749	63	< 0,001
Галвус + метформин + ПСМ	-24,5947	13	< 0,008
Всего	-17,7694	261	< 0,04

Клиническая характеристика обследованных пациентов на визите 0 и рандомизация по группам представлена в таблице 1.

Были получены следующие результаты оценки исследования 264 пациентов, прошедших второй визит через 5–6 месяцев терапии Галвусом. При сравнении изменений средних показателей эффективно-

сти терапии для всех пациентов, включенных в обследование, было установлено: через 6 месяцев терапии отмечено улучшение метаболического контроля у пациентов, включенных в исследование.

В таблице 2 представлена динамика массы тела пациентов через 6 месяцев терапии. Масса тела оказалась нейтральной в группе «Галвус,

монотерапия», достоверно снизилась на 3 кг в группе «Галвус + метформин», на 1 кг в группе «Галвус + ПСМ» и на 2 кг в группе тройной комбинированной терапии.

Снижение показателей гликемии также оказалось достоверным во всех группах терапии со снижением уровня HbA1c на 12% в группе «Галвус + метформин + ПСМ» и на 8% в группе «Галвус + ПСМ» (табл. 3А и 3Б; рис. 8А, 8Б и 8В). Результаты промежуточного анализа (визит 2) лечения 264 пациентов с СД 2 типа через 5–6 месяцев показали: во всех группах лечения добавление препарата Галвус в дозе 50 мг или 100 мг достоверно улучшает контроль гликемии, что подтверждается снижением уровня глюкозы крови натощак (ГКН) и сопровождается снижением ИМТ. Максимальное снижение ИМТ, как и следовало ожидать, отмечалось в группе «Галвус + метформин» и составило -4%.

Кроме того, в ходе исследования зарегистрировано снижение уровней САД и ДАД по сравнению с исходными значениями во всех группах пациентов.

При межгрупповом сравнении следует отметить, что наибольшее снижение ИМТ наблюдается в группе «Галвус + метформин», ГКН – в группе «Галвус + метформин + ПСМ», а САД – в группах «Галвус + метформин» и «Галвус + ПСМ».

На визите 2 исследования были зафиксированы статистически значимые средние изменения (снижение) показателей ИМТ, систолического и диастолического АД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$) (рис. 9А, 9Б).

Улучшение контроля гликемии при добавлении препарата Галвус к терапии традиционными препаратами подтверждается и тем фактом, что уже на втором визите 30,8% пациентов достигли целевого уровня HbA1c $\leq 7,0\%$, при этом ни в одной группе пациентов не зарегистрировано эпизодов гипогликемий.

Промежуточный анализ продолжающегося наблюдательного исследования тем не менее позволяет сделать следующие выводы.



Российская наблюдательная постмаркетинговая программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

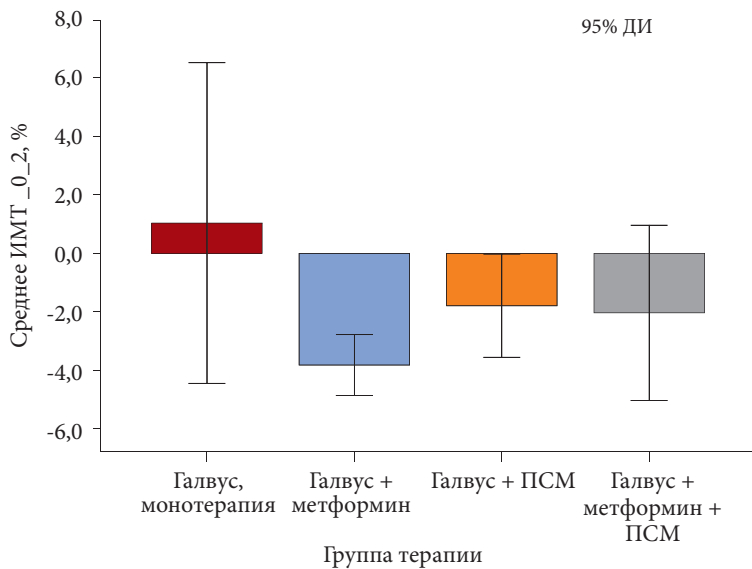


Рис. 8А. Динамика ИМТ по группам терапии через 6 месяцев лечения препаратом Галвус

Российская наблюдательная постмаркетинговая программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

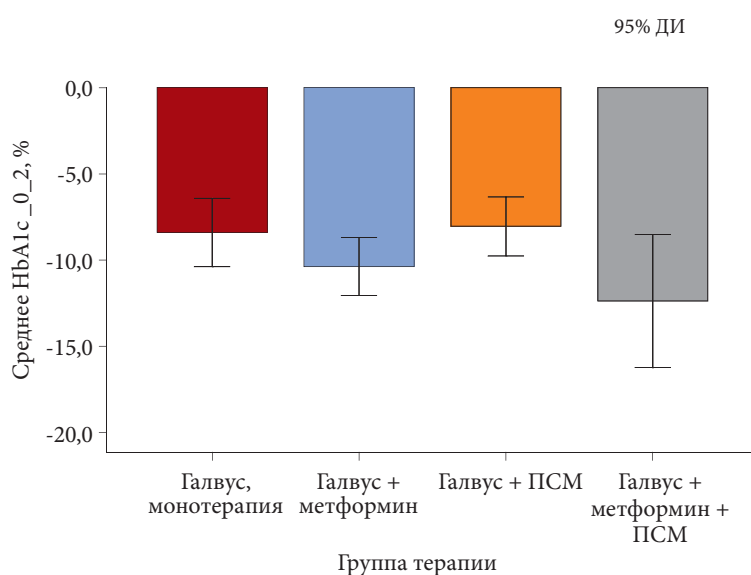


Рис. 8Б. Динамика HbA1c по группам терапии через 6 месяцев лечения препаратом Галвус

Российская наблюдательная постмаркетинговая программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

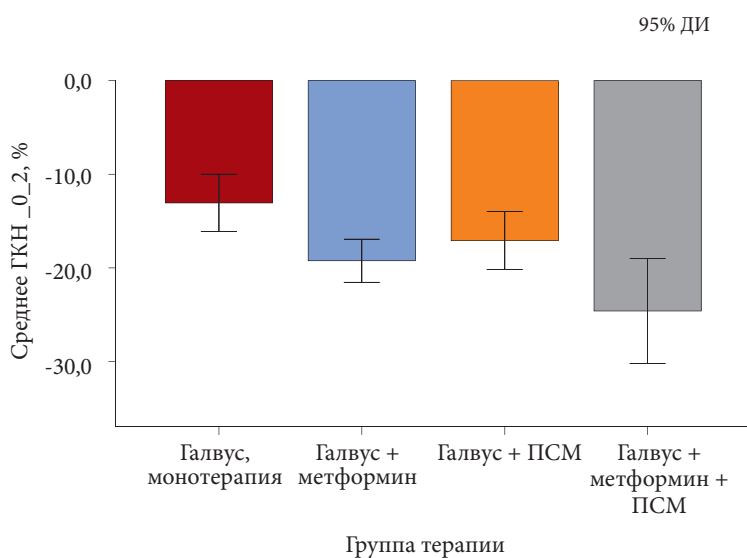


Рис. 8В. Динамика гликемии натощак по группам терапии через 6 месяцев лечения препаратом Галвус

Препарат группы ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптин (Галвус и его фиксированная комбинация с метформином Галвус Мет) по результатам многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований является современным «идеальным» препаратом для лечения больных СД 2 типа, обладающим высокой сахароснижающей активностью, низким риском развития гипогликемий и нежелательных побочных эффектов.



Российская наблюдательная постмаркетинговая программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

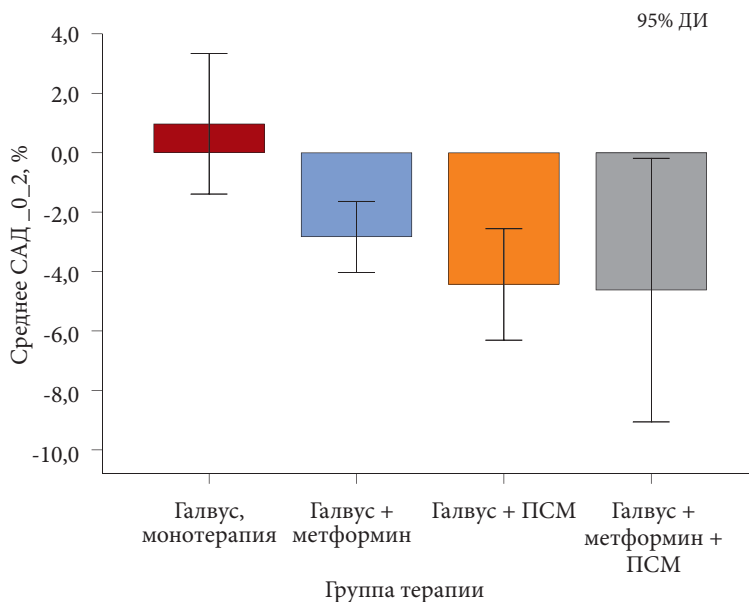


Рис. 9А. Динамика САД по группам терапии через 6 месяцев лечения препаратом Галвус, мм рт. ст.

Российская наблюдательная постмаркетинговая программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус

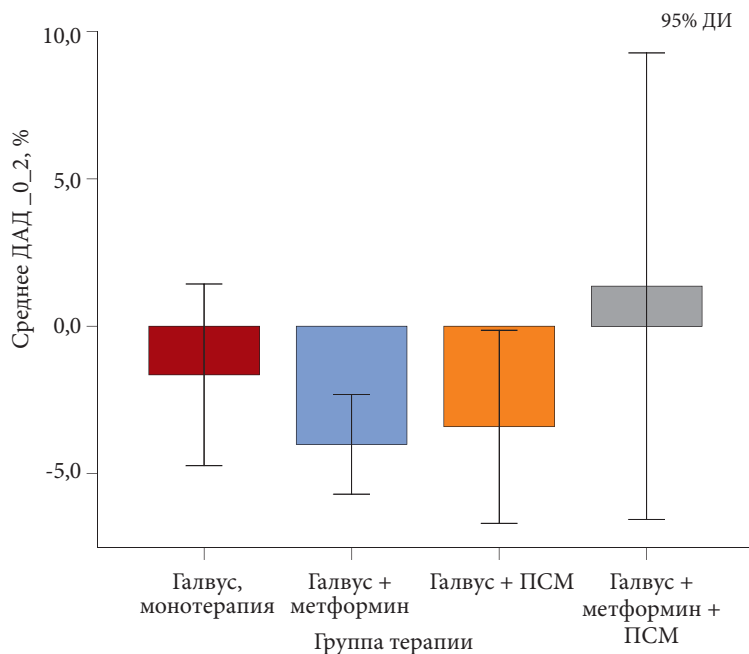


Рис. 9Б. Динамика ДАД по группам терапии через 6 месяцев лечения препаратом Галвус, мм рт. ст.

1. Согласно рекомендациям Консенсуса РАЭ, ингибиторы ДПП-4 (Галвус) могут использоваться как препараты первого ряда выбора в монотерапии или в составе многокомпонентной терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c.

2. Подтверждается эффективность препарата Галвус в снижении уровня HbA1c и ГКН в монотерапии, особенно у пациентов с небольшой длительностью заболевания (6–12 месяцев).

3. Наибольший эффект в плане улучшения контроля гликемии (HbA1c и ГКН), а также снижения ИМТ и ДАД отмечен при применении комбинации препарата Галвус с метформином при отсутствии побочных явлений со стороны ЖКТ, свойственных метформину.

4. Максимальное снижение ГКН, САД и ДАД, а также умеренное снижение уровня HbA1c отмечается при добавлении препарата Галвус к ПСМ и метформину.

Таким образом, результаты открытого наблюдательного исследования в условиях обычной клинической практики подтверждают результаты базовых рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности препарата Галвус как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины. Галвус и Галвус Мет эффективно контролируют уровень гликемии при широком диапазоне значений HbA1c у пациентов любого возраста с разной массой тела. При этом отмечается минимальный риск развития гипогликемий, что крайне важно у больных СД как среднего возраста (ведущих активный образ жизни), так и пожилого (с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений). Галвус обладает низким потенциалом лекарственных взаимодействий, препарат не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска, обладает лучшей переносимостью со стороны ЖКТ в сравнении с метформином. Удобный способ приема и режим дозирования препарата увеличивают приверженность пациентов лечению. 🌟

Литература → С. 68

α и β в контроле диабета

УВЕЛИЧЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ИНСУЛИНА¹

УЛУЧШЕНИЕ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
К ИНСУЛИНУ²

СНИЖЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ГЛЮКАГОНА¹

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС ГАЛВУС MET®

Лекарственная форма.

Выдаглиттин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа:

в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, производными тиазолидиндиона или инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к выдаглиттину

и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимают внутрь, независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, тиазолидиндиона или инсулином составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвус составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиона или инсулина. Пациенты с нарушениями функции печени или почек. У больных с легкими нарушениями функции печени к лечению не требуется коррекция режима дозирования препарата. Пациенты в возрасте ≥ 65 лет. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвус. **Сторонность.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышение активности печеночных ферментов (АлАт или АсАт) > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5 x ВПН, с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек; с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвус, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции

печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвус терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости интубирующей Галвус применять только в комбинации с инсулином. Беременность и период лактации. Достаточных данных по применению Галвус у беременных женщин нет в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Биохимическое взаимодействие Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, гливетазолом, метформин, акарбозой, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфарином), не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выраженными, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко: ангионевротический отек и нарушениями функции печени. Моноартралгия. Часто: головокружение. Умидга: головная боль, запор, головная боль, периферические отеки. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевинами. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с тиазолидиндионами. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Умидга: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница, панкреатит. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере, 2, 4, 8, 12 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. «НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕН АГ», ШВЕДЦАРИЯ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС MET/GALVUS MET®

Лекарственная форма. Выдаглиттин+метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг; 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии выдаглиттином или метформин; у больных, ранее получавших комбинированную терапию выдаглиттином и метформин в виде монопрепаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к выдаглиттину или метформину или любым другим компонентам препарата. Печеночная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови ≥ 1,5 мг/дл (≈ 135 мкмоль/л) для мужчин и ≥ 1,4 мг/дл (≈ 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояние гиповолемии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхопневмония, фибрилляция желудочков). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с кетозом или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инфузионно-инсулиновой. Лактоцидоз (в том числе, и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями и введением контрастных средств и в течение 2-х суток после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени в ряде случаев отмечался лактоцидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галвус Met не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают внутрь. Режим дозирования Галвус Met следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвус Met не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу выдаглиттина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвус Met следует подбирать, учитывая уже применяющиеся у пациента схемы лечения выдаглиттином или метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Met принимают во время еды. Начальная доза Галвус Met при неэффективности монотерапии метформин. Лечение Галвус Met можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвус Met при неэффективности монотерапии метформин. В зависимости от дозы уже приемлемого метформина, лечение Галвус Met можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвус Met у больных, ранее получавших комбинированную терапию выдаглиттином и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от доз уже принимаемых выдаглиттина или метформина, лечение Галвус Met следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по эффекту. Пациенты с нарушениями функции почек. Галвус Met не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки крови ≥ 1,5 мг/дл (≈ 135 мкмоль/л) для мужчин и ≥ 1,4 мг/дл (≈ 110 мкмоль/л) для женщин. Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет чаще отмечалось снижение функции почек, данной категории больных Галвус Met назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. Применяют у пациентов в возрасте < 18 лет. Поскольку безопасность и эффективность Галвус Met у детей и подростков младше 18 лет не изучены, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **Сторонность.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой работы в связи с повышенной опасностью развития лактоцидоза. Беременность и период лактации. В экспериментальных исследованиях при назначении выдаглиттина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении выдаглиттина в комбинации с метформин в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвус Met у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушениях обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а так же часты нежелательные заболевания новорожденных. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли выдаглиттин или метформин в грудное молоко у человека, Галвус Met не следует применять в период лактации. **Взаимодействие. Выдаглиттин.** Клинически значимого взаимодействия выдаглиттина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, гливетазолом, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (акарбозой, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфарином), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: флуоридом, нифедипином, органическими кислотами, препаратами, вызывающие гипертонические реакции, бета-2-симпатомиметами, бета-2-симпатомиметами, также алкоголь (риск развития лактоцидоза). **Общие указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Met не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор. **Побочные эффекты, связанные с приемом выдаглиттина:** Часто: головная боль, запор, периферические отеки. **Побочные эффекты, связанные с приемом метформина.** Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: металлический привкус во рту. Очень редко: снижение всасывания витамина В12, лактоцидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, зритема, зуд, крапивница). По данным постмаркетинговых исследований: панкреатит, крапивница. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг; 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг по 10 шт. в блистере, 1, 3, 6, 12, 18 или 36 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. «НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕН АГ», ШВЕДЦАРИЯ.

Галвус

NOVARTIS

Галвус Met

ООО «Новартис Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru
РУ Галвус АСР-008119/08 от 14.10.2008; РУ Галвус Met АСР-001449/09 от 10.03.2009

1. Balla B, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1249-1255.
2. Ahren B, et al. Improved Meal-Related-CeII Function and Insulin Sensitivity in the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes Over 1 Year. Diabetes Care 2005; 28: 1936-1940.



ГОУ ДПО РМАПО,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Эффективность и обоснованность применения ингибиторов ДПП-4 в комбинации с инсулинотерапией

Д. м. н., проф. Т.Ю. ДЕМИДОВА

В статье обсуждаются результаты ряда исследований эффективности ингибитора ДПП-4 ситаглиптина в комбинации с инсулинотерапией у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 2 типа и разной степенью потери функции β -клеток поджелудочной железы; рассматриваются возможные механизмы гипогликемического действия препарата. Применение ситаглиптина в сочетании с инсулинотерапией приводит к статистически достоверному снижению уровня гликемии и характеризуется низким риском развития гипогликемических реакций, увеличения веса и других побочных эффектов.

Сахарный диабет (СД) 2 типа по-прежнему представляет собой важнейшую медико-социальную проблему как по причине высокой распространенности и темпов нарастания численности больных, так и в силу прогрессирующего, хронического течения и ассоциированности с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений. СД 2 типа приводит к высокой инвалидизации людей трудоспособного возраста, а также сохраняет во всем мире лидирующие позиции среди основных причин смертности. Согласно данным Всемирной федерации диабета (IDF) на 2010 г., в Российской

Федерации насчитывалось около 9 624 900 страдающих СД, из которых более 80–90% – пациенты с СД 2 типа, что превышает данные Государственного регистра в 2–3 раза. В связи с этим проблема контроля СД 2 типа не только не теряет своей актуальности, а, напротив, приобретает особую значимость, стимулируя интенсивный поиск новых медикаментозных средств и их комбинаций, заставляя модифицировать стратегию лечения и предлагать новые алгоритмы терапии. Традиционно наиболее существенным этиопатогенетическим фактором СД 2 типа, инициирующим гипергликемию, рассматривали выра-

женную и длительную инсулинорезистентность тканей, однако в последние годы все больше внимания уделяется меняющейся секреторной активности островкового аппарата поджелудочной железы. Считается, что резервные возможности β -клеток секретировать инсулин могут определять темпы прогрессирования самого СД 2 типа и потребность в интенсификации лечения [1]. Таким образом, влияние внешнесредовых и генетических факторов, лекарственной терапии на состояние β -клеток приобретает особую значимость и становится важнейшим инструментом управления СД, с которым связывают перспективы лечения заболевания. С этих позиций разработка современных препаратов инкретинового ряда (инкретиномиметики, ингибиторы ДПП-4), которые не только имеют уникальный механизм действия, но и обладают органопротективными свойствами, особенно в отношении функции β -клеток, цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем, является важным достижением в терапии СД 2 типа последних лет [5]. Известно, что назначение короткого курса интенсифицированной инсулинотерапии в дебюте СД 2 типа может быстро устранить гипергликемию и глюкозотоксиче-



ское действие на ткани и органы, что приводит к существенному улучшению эндогенной секреции инсулина в β -клетках, вызывая «гликемическую ремиссию» [2, 7, 8, 9, 10, 11]. Это явление настолько значимо, что в последующем у пациентов нормогликемия сохраняется на фоне любой противодиабетической терапии в течение длительного времени. Тем не менее в отдаленной перспективе функция β -клеток все же начинает прогрессивно снижаться в связи с действием этиологических факторов СД 2 типа и усилением первичных патогенетических дефектов, приводя к декомпенсации заболевания. Особую проблему представляет лечение пациентов с длительным течением СД 2 типа и утраченной способностью β -клеток секретировать необходимое количество инсулина в силу прогрессирующего характера заболевания. Как правило, при лечении таких пациентов наблюдаются объективные сложности в достижении целевого гликемического контроля, что требует тщательного подбора и титрации доз пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) или назначения инсулина в монотерапии на постоянной основе. Однако эти меры редко обеспечивают длительную, стойкую компенсацию углеводных нарушений, что определяет потребность в последующей интенсификации инсулинотерапии и/или комбинации 2–3 ПСП. Следует подчеркнуть, что временная эффективность указанной терапии в большей степени обусловлена снижением уровней базальной гликемии без адекватного контроля гликемических экскурсий в постпрандиальном периоде. Необходимые преимущества в гликемическом контроле может дать последующая титрация доз болюсного инсулина, применение фиксированных премиктовых форм инсулина, однако чрезвычайно часто как больные, так и врачи сталкиваются с серьезными барьерами, такими как гипогликемии, увеличение веса, практические сложности и т.д.

Несомненно, большой интерес вызывает применение у этих пациентов ингибиторов ДПП-4, особенно в сочетании с инсулинотерапией. Первые пилотные данные показали, что основанная на инкретинах терапия СД 2 типа может сохранять и улучшать β -клеточную функцию на фоне статистически достоверного улучшения тощаковых и прандиальных показателей гликемии уже через 24 недели лечения. Представляется важным изучение механизмов реализации данного эффекта и возможностей его достижения на продвинутой стадии СД 2.

Ситаглиптин является представителем класса высокоселективных ингибиторов фермента ДПП-4, осуществляющего быструю деградацию двух ключевых, наиболее изученных инкретинных пептидов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП), участвующих в регуляции углеводного обмена. Инкретинами принято называть гормоны пептидной природы, вырабатываемые клетками желудочно-кишечного тракта в ответ на поступление углеводсодержащей пищи. Эти пептиды осуществляют свои многочисленные эффекты в течение нескольких минут, при этом обеспечивая до 70% прироста стимулированной пищей секреции инсулина, что вносит существенный вклад в регуляцию гомеостаза глюкозы [4]. Ситаглиптин, как и другие ПСП этого класса, обладает выраженным влиянием на базальный и постпрандиальный уровни глюкозы крови, улучшает компенсацию СД 2 типа, стабильно сохраняя достигнутый результат не менее 2 лет, имеет хороший профиль переносимости и безопасности. Однако наиболее интересными, уникальными и чрезвычайно важными характеристиками этого класса лекарственных средств являются глюкозозависимое влияние на синтез и секрецию инсулина, на продукцию глюкозы печенью, на подавление гиперсекреции глюкагона в α -клетках и, конечно, способность замедлять

развитие дисфункции β -клеток островкового аппарата [3, 15]. С этих позиций терапия, основанная на инкретинах, может рассматриваться как возможность замедления темпов развития СД 2 типа и его осложнений, а также влияния на прогрессирующее течение заболевания.

На сегодняшний день опубликованы результаты ряда международных многоцентровых исследований, посвященных изучению эффективности и целесообразности применения ситаглиптина в дополнение к инсулинотерапии у пациентов различных этнических групп при различной длительности СД на фоне различных вариантов дополнительной терапии ПСП [16]. Так, одно из исследований было посвящено оценке дополнительной эффективности ситаглиптина, назначенного после короткого курса интенсифицированной инсулинотерапии больным в дебюте СД 2 типа, продолжительность которого составила 48 недель [12]. Особый акцент был сделан на изучении динамики β -клеточной функции на фоне приема ситаглиптина в комбинации с метформином по сравнению с плацебо. На старте всем рандомизированным больным СД 2 типа назначался короткий курс интенсифицированной инсулинотерапии с целью улучшения секреторной функции β -клеток до определенного значимого уровня, которое клинически должно было подтверждаться сохранением гликемического контроля после отмены инсулинотерапии. Этот уровень инсулина принимали за рандомизационный и оценивали влияние ситаглиптина или плацебо на поддержание этого состояния, поскольку обе группы больных стартовали с сопоставимого уровня секреции инсулина, улучшенного по сравнению с исходным. Все пациенты на старте получали инсулин из расчета 0,3–0,4 ЕД на кг веса, 60% которого составил болюсный инсулин (перед каждым приемом пищи) и 40% – базальный инсулин длительного действия (детемир). Доза инсулина в последующем

Эндокринология

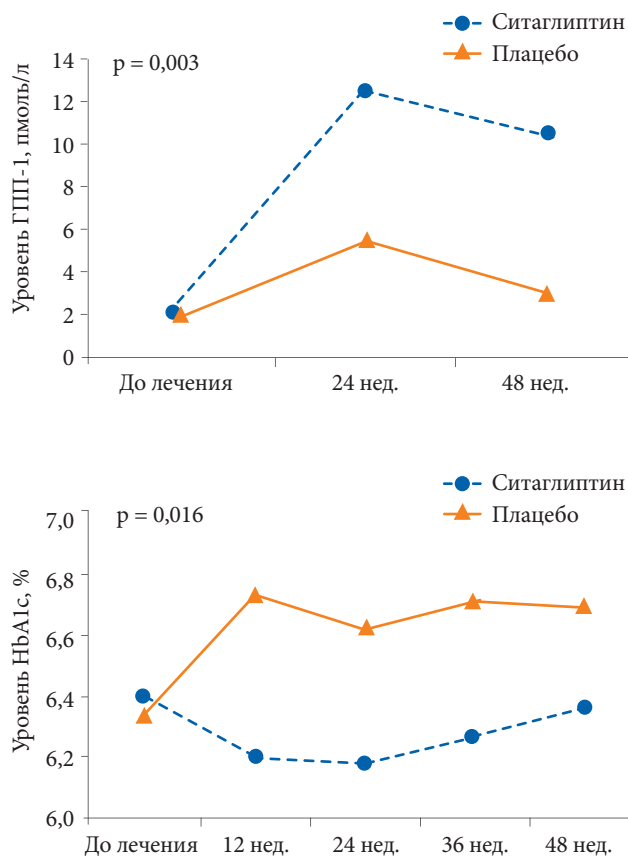


Рис. 1. Динамика уровней ГПП-1 и HbA1c в сравниваемых группах на протяжении периода наблюдения

титровалась индивидуально до достижения тощачовой гликемии 4,0–6,0 ммоль/л и постпрандиального уровня гликемии ниже 8,0 ммоль/л без гипогликемических реакций, терапия проводилась не менее 4 недель с целью достижения целевых значений гликемического контроля, подтвержденного дневниками самоконтроля. Пациентам, у которых были достигнуты целевые уровни, после двойной слепой рандомизации назначался дополнительно ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки однократно или плацебо. Все больные получали также метформин в дозе 2000 мг в сутки, которую титровали постепенно до указанной дозы. Лечение продолжалось 48 недель, а стандартный тест с жидкой пищевой нагрузкой проводился на 12, 24, 36 и 48-й неделях исследования, во время

которого натощак, а также на 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 и 240-й минутах проводилось измерение уровней глюкозы, инсулина и С-пептида, ГПП-1, проинсулина, с расчетом индекса НОМА-IR, индекса НОМА-В (показатель, характеризующий функцию β -клеток) и индекса адаптации. Первичной конечной точкой считали процент снижения функции β -клеток на 48-й неделе по сравнению с началом исследования (стадия рандомизации). Вторичными точками (исходами) являлись инсулиногенный индекс/НОМА-IR на 48-й неделе и время потери гликемического контроля.

Согласно полученным результатам, на 48-й неделе терапии тощачовый уровень ГПП-1 был существенно выше в группе, получавшей дополнительно ситаглиптин, так же как и уровень HbA1c достоверно ниже при лечении ситаглиптином (рис. 1).

Однако не было установлено статистически достоверной разницы между результатами лечения в группах по показателям времени потери гликемического контроля и времени выживаемости. Результаты проведенных тестов не продемонстрировали значимых или статистически достоверных различий между группами по всем оцениваемым показателям. Были получены подтверждения того, что интенсивная инсулинотерапия улучшает функцию β -клеток, что было известно и доказано ранее. Интересно также, что короткий курс интенсифицированной инсулинотерапии усиливает влияние ГИП и ГПП-1 у больных СД 2 типа. В то же время было показано, что восстановление β -клеточной функции не сохраняется на длительный срок и она снижается в равной степени у больных, получавших терапию ситаглиптином и не получавших ее, что подтверждалось отсутствием статистически достоверной разницы между группами как по показателям НОМА-IR, инсулиногенного индекса, НОМА-В, так и по тощачовым уровням С-пептида и про-

инсулина. Следует подчеркнуть: в предшествующих исследовательских работах сообщалось об улучшении β -клеточной функции на фоне приема ситаглиптина, что подтверждалось динамикой показателей на фоне приема ситаглиптина, что подтверждалось динамикой показателей на фоне приема ситаглиптина, что подтверждалось динамикой показателей на фоне приема ситаглиптина. Однако эти программы не оценивали указанные улучшения без учета роли гипергликемии и феномена «глюкозотоксичности», которые устранялись на фоне активной терапии. Другими словами, указанная динамика может быть следствием улучшенного гликемического контроля, а не специфического воздействия ситаглиптина. Авторы подчеркивают, что требуются дополнительные исследования, поскольку когорта больных была немногочисленна для объективной оценки органосберегающего эффекта ситаглиптина, а также длительный период полужизни С-пептида, сопоставимый с таковым для инсулина, может ограничивать чувствительность этого показателя как критерия инсулиновой секреции в условиях острой стимуляции. Вполне возможно, что ситаглиптин оказывает легкий, но физиологически важный эффект на инсулиновую секрецию, который приводил к улучшению гликемического контроля, однако это невозможно было определить в рамках пилотного проекта. Важно, что у обеих групп больных в этом протоколе в начале исследования были достигнуты отличные показатели гликемического контроля (HbA1c 6,4%), и в группе ситаглиптина поддерживался более низкий уровень HbA1c за период лечения, без увеличения эпизодов гипогликемии, в отсутствие различий по параметрам β -клеточной секреции или инсулинорезистентности, что позволяет предположить существование иного механизма гипогликемического эффекта. Авторы выдвигают гипотезу, что это влияние может объясняться угнетением постпрандиальной секреции глюкагона. Данный механизм сегодня считается важнейшим метаболическим эффектом инкретиновой терапии. Следует отметить,



что в данном исследовании уровни глюкагона не оценивались. Большой научный и практический интерес вызывают периодически появляющиеся в специализированных изданиях описания отдельных клинических случаев эффективности применения ситаглиптина на фоне абсолютного дефицита эндогенного инсулина, подтвержденного лабораторными анализами. Так, в частности, описываются клинические наблюдения за 30-летним пациентом из Японии, доставленным в стационар в состоянии диабетического кетоацидоза, которому была назначена инсулинотерапия. Характерная клиническая картина могла указывать на неаутоиммунный скоротечный вариант СД 1 типа, что редко регистрируется в европейской популяции, а среди японцев составляет приблизительно 10% всех случаев СД 1 типа. Эндогенная секреция инсулина у пациента была полностью утрачена, так как уровень постпрандиального С-пептида не определялся – ниже 0,1 нг/мл, определение антител к глютаматдекарбоксилазе (GAD) и инсулину показало отрицательный результат, уровень HbA1c составлял 8%, постпрандиальная гликемия – 12,4 ммоль/л (224 мг/дл), ИМТ – 17,5 кг/м². В результате был установлен диагноз «сочетанный СД 1 и 2 типов» (смешанной природы). В последующем терапия включала премикстовый бифазный инсулин аспарт (30/70) 3 раза в день перед каждым приемом пищи (15 ЕД, 7 ЕД, 16 ЕД), 650 мг метформина 3 раза в день, 75 мг миглистола 3 раза в день и добавлен ситаглиптин 50 мг 1 раз в день для улучшения гликемических параметров. В течение 1 месяца после применения ситаглиптина была зарегистрирована легкая гипогликемия, а через 24 недели терапии имела место клинически значимая динамика уровня HbA1c, который снизился с 8,1% до 7,1%, хотя дозы всех гипогликемизирующих препаратов не менялись. До и после назначения ситаглиптина не изменялись ни диета, ни физическая нагрузка. Повторное определение

уровня С-пептида по-прежнему показывало отсутствие эндогенной секреции инсулина (ниже 0,1 нг/мл) и не отражало никакой положительной динамики. Другой пациент из Японии, 54 лет, с длительным (более 22 лет) СД 2 типа, получал лечение различными препаратами инсулина в различных дозировках и с применением разных схем. Эндогенная секреция инсулина у этого пациента также была полностью утрачена, а уровень постпрандиального С-пептида не определялся (ниже 0,1 нг/мл), антитела к GAD и инсулину также отсутствовали, а ИМТ был 22,9 кг/м². Уровень HbA1c в течение 3 предшествующих месяцев составил 7,5%, постпрандиальная гликемия – 12,3 ммоль/л (221 мг/дл). На момент добавления к терапии ситаглиптина в дозе 50 мг в сутки пациент получал инсулин лизпро 3 раза в день, перед каждым приемом пищи (8 ЕД, 10 ЕД, 10 ЕД) и инсулин гларгин в дозе 20 ЕД перед сном, а также метформин в дозе 250 мг 3 раза в день. После начала терапии ситаглиптином случайно была зарегистрирована легкая гипогликемия. Через 24 недели комбинированной с ситаглиптином инсулинотерапии уровень HbA1c клинически значимо снизился на 1% – с 7,5% до 6,5%, и в данном случае доза инсулина была снижена на 2 ЕД перед каждым приемом пищи и перед сном, а дозы ПСП не менялись. Повторное определение уровня С-пептида в данном случае также отражало отсутствие положительной динамики, и эндогенная секреция инсулина по-прежнему отсутствовала (уровень ниже 0,1 нг/мл). До и после назначения ситаглиптина диета и физическая нагрузка не изменялись. Комментируя вышеизложенные наблюдения, следует заметить, что на фоне применения ситаглиптина в комбинации с инсулином было установлено значимое снижение показателей глюкозы крови через 4 часа после приема пищи по сравнению с плацебо. Кроме того, несколько опубликованных работ убедительно показали, что

ситаглиптин остается достаточно эффективным при выраженном снижении секреторной активности β-клеток поджелудочной железы, а также показано, что ГПП-1 и его аналоги эффективны у С-пептид-негативных пациентов с СД 1 типа, у которых не происходит улучшения функции β-клеток. Таким образом, изучение механизма гипогликемизирующего действия ситаглиптина представляется крайне интересным. Существуют две гипотезы. Первая заключается в том, что у таких пациентов происходит угнетение секреции глюкагона, хотя его механизм остается неясным, так же как и роль инсулина в реализации этого эффекта. По-видимому, угнетение секреции глюкагона на фоне ситаглиптина не зависит от эндогенной секреции инсулина, поскольку она почти полностью отсутствует после применения инкретиновых препаратов. Кроме того, угнетение секреции глюкагона на фоне ситаглиптина довольно мягкое и непродолжительное, хотя неправомерно считать, что снижение гликемии может в полной мере объяснять уменьшение концентрации глюкагона, так как гликемия в описанных выше случаях находилась в пределах нормального диапазона. Надо подчеркнуть, что измерение уровней глюкагона не проводилось. Вторая гипотеза говорит о том, что зафиксированное улучшение гликемического контроля на фоне ситаглиптина можно объяснить такими фармакологическими эффектами ГПП-1, как замедление эвакуации содержимого желудка и снижение веса, хотя ингибиторы ДПП-4 не проявляли ранее таких эффектов. Другие исследования затрагивали не менее важный вопрос, касающийся эффективности и безопасности назначения комбинации базального инсулина пролонгированного действия с ситаглиптином в сочетании с другими ПСП. Так, например, оценивали результаты комбинированного лечения больных СД 2 типа, применяя 1 раз в день базальный аналоговый инсулин детемир в сочетании

эндокринология



Таблица 1. Показатели гликемии в соответствии с дневниками самоконтроля через 26 недель лечения

	Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином
ИДет + Сит + Мет	8,8 ммоль/л	8,7 ммоль/л	9,3 ммоль/л
Сит + СМ + Мет	10,5 ммоль/л	10,0 ммоль/л	10,2 ммоль/л
Разница показателей	-1,7 ммоль/л, $p < 0,001$	-1,3 ммоль/л, $p < 0,001$	-0,9 ммоль/л, $p > 0,001$

с ситаглиптином и метформином (ИДет + Сит + Мет) по сравнению с комбинацией ситаглиптина, препарата из группы сульфонилмочевины (СМ) и метформина (Сит + СМ + Мет) у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию. Продолжительность этого открытого рандомизированного многоцентрового протокола составила 26 недель, а конечными точками эффективности были изменения уровней HbA1c, гликемии натощак, 9-точечный профиль постпрандиальной гликемии, определяемый с помощью глюкометра и фиксируемый в дневниках самоконтроля, вес и ИМТ. Безопасность терапии оценивали по количеству гипогликемических реакций (симптоматические при уровне глюкозы крови

$< 4,0$ ммоль/л или любой уровень гликемии $< 3,1$ ммоль/л) и побочных событий. Предшествующие исследования показали, что инициация инсулинотерапии детемиром в дополнение к ПСП у инсулиннаивных больных СД 2 типа обеспечивает улучшение уровня HbA1c в среднем на 1 стандартное отклонение. Через 26 недель проведенной терапии было установлено значимое снижение уровней HbA1c в обеих группах лечения, хотя статистически достоверно более выраженная динамика была зафиксирована в группе, получавшей инсулинотерапию, – на 1,44% по сравнению с 0,89%, таким образом, разница составила 0,55%, $p < 0,001$. Уровень гликемии натощак также снизился достоверно более значимо в группе, получавшей

инсулинотерапию, – $-3,7$ ммоль/л против $-1,2$ ммоль/л, разница составила $-2,5$ ммоль/л, $p < 0,001$. Около 45% больных, получавших комбинацию «ИДет + Сит + Мет», достигли целевого значения HbA1c $< 7\%$ по сравнению с 24% в группе «Сит + СМ + Мет», $p = 0,001$. Более чем треть – 36% – пациентов достигли целевого уровня HbA1c без гипогликемических реакций в группе, лечившейся комбинацией «ИДет + Сит + Мет», против 20% в группе сравнения. Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $< 6,5\%$, также была выше в группе, получавшей комбинацию «ИДет + Сит + Мет», и составила 19% против 10%. Схожие результаты по количеству больных, достигших значения HbA1c $< 6,5\%$ без гипогликемических реакций, наблюдались в группе «ИДет + Сит + Мет» – 15% против 8% в группе сравнения, однако различия между группами не были достоверными. При оценке показателей 9-точечного профиля постпрандиальной гликемии, определяемой по глюкометру, через 26 недель различной комбинированной терапии была установлена статистически достоверная динамика по всем 9 точкам в обеих группах рекрутированных больных. Однако следует подчеркнуть, что статистически достоверное снижение гликемии отмечалось во всех 9 точках, кроме точки «после ужина», в группе больных, получавших комбинацию «ИДет + Сит + Мет» (табл. 1). Все точки постпрандиальной гликемии (через 2 часа после завтрака, после обеда, после ужина, а также перед сном и в 3 часа ночи) имели статистически достоверную разницу и были существенно ниже в группе «ИДет + Сит + Мет» (рис. 2).

В дополнение к этому следует подчеркнуть, что доза инсулина детемир в группе на комбинации «ИДет + Сит + Мет» постепенно увеличивалась на протяжении 26 недель терапии с 0,1 ЕД/кг веса на старте до 0,59 ЕД/кг веса (медиана дозы выросла с 0,11 ЕД/кг до 0,54 ЕД/кг, в то время как доза

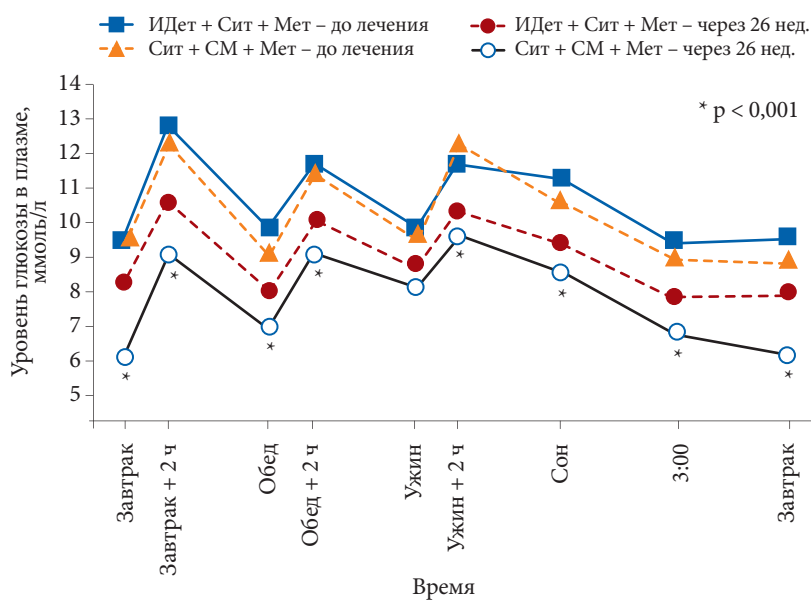


Рис. 2. 9-точечный профиль гликемии в соответствии с дневниками самоконтроля на старте и через 26 недель терапии пациентов с СД 2 типа

1 раз в день

Янувия®

(ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® обеспечивает значительное снижение уровня глюкозы у широкого круга пациентов с диабетом 2 типа

в клинических исследованиях¹ было показано:

- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Показания к применению:²

- Монотерапия, как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
- Комбинированная терапия, в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины, агонистами PPAR γ , когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией перечисленными средствами не приводят к адекватному контролю гликемии, а также в добавление к комбинации метформин + производные сульфонилмочевины

Коррекция дозы рекомендуется у пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью и у пациентов на гемо- или перитонеальном диализе.

Наиболее частые ПЭ в клинических исследованиях у пациентов на фоне монотерапии ситаглиптином или в комбинации: инфекции нижних дыхательных путей, назофарингиты и диарея.



Янумет®

(ситаглиптин/метформин, MSD)

Как начальная терапия или для пациентов, плохо контролируемых на фоне лечения метформин

ЯНУМЕТ® обеспечивает значительное снижение HbA1c и помогает большему количеству пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до целевого уровня у большего количества пациентов (HbA1c меньше 7%)¹
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета 2 типа¹

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ЯНУМЕТ противопоказан пациентам:⁴

- с заболеваниями или дисфункцией почек (при концентрации креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл и $\geq 1,4$ мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин))
- с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата
- с острым и хроническим метаболическим ацидозом, включая диабетический кетоацидоз

Препарат ЯНУМЕТ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения контроля гликемии в комбинации с производными сульфонилмочевины, тиазолидиндиолами (агонистами PPAR γ -рецепторов), когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с двумя из этих трех препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Препарат ЯНУМЕТ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения контроля гликемии в комбинации с инсулином.

Когда ЯНУМЕТ используется в комбинации с производными сульфонилмочевины, доза последней может быть снижена.

В клинических исследованиях было показано, что наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль (для комбинации ситаглиптин + метформин), назофарингит (при монотерапии ситаглиптином), диарея, тошнота, рвота, дискомфорт со стороны ЖКТ, астения и головная боль при терапии метформин.

Ссылки:

1. Data on file, MSD.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин), MSD.
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194–205.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD.

01-2013-ЯН-01-2011-8015-000-1А
Реклама



ЯНУВИЯ® (ситаглиптин), ЯНУМЕТ® (ситаглиптин/метформин) – зарегистрированные торговые марки компании Мерк & Ко., Inc, NJ, USA. Авторские права © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

000 «МСД Фармацевтикалс» 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: (495) 916-71-00, факс: (495) 916-70-94. www.merck.com

MSD DIABETES

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

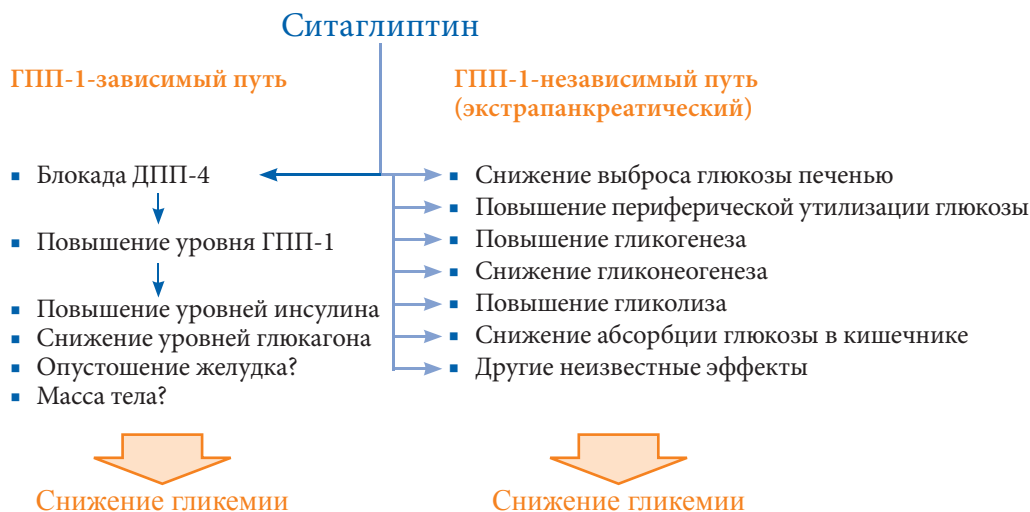


Рис. 3. ГПП-1-зависимые и ГПП-1-независимые эффекты ситаглиптина

других ПСП оставалась стабильной). Масса тела снизилась в обеих группах в среднем на 1,7 кг в группе «ИДет + Сит + Мет» и на 0,8 кг в группе «Сит + СМ + Мет», различия в динамике веса не достигли статистической достоверности. Не было установлено изменений по показателям ОТ, ОТ/ОБ. Оба варианта изменения гипогликемизирующего лечения характеризовались малым количеством гипогликемических реакций, включая дневные, ночные и тяжелые, не было обнаружено статистически достоверных различий между группами сравнения.

Надо отметить, что список показаний к применению инсулинотерапии для улучшения гликемического контроля при СД 2 типа был пересмотрен и существенно расширен. Предпочтительное назначение инсулина как последней стадии терапии СД 2 типа за последние 10 лет трансформировалось в его эффективное добавление на любом этапе лечения, согласно консенсусным алгоритмам управления СД 2 типа во всем мире и в нашей стране. Инициация инсулинотерапии при потере эффективности ПСП помогает улучшить гликемический контроль, предотвратить или отсрочить развитие хронических осложнений, включая сердечно-сосудистые проблемы. Но главное, ранняя инсулинотерапия

защищает β -клетки от функционального разрушения, вызванного гипергликемией, что обосновывает поиск безопасных вариантов инсулинотерапии, удобных для реальной практики. Описанная выше исследовательская работа максимально имитирует типичную клиническую ситуацию, когда требуется изменение схемы лечения при неэффективности ПСП. Так, одновременное назначение детемира и ситаглиптина 1 раз в день обеспечивает заявленную динамику уровня HbA1c – 1,44% – при низком риске развития гипогликемических реакций, увеличения веса и других значимых побочных эффектов. Инициация инсулинотерапии часто сопровождается повышением риска гипогликемий и увеличения веса. Механизмы позитивного влияния описанной выше комбинации на вес не совсем ясны, но текущие данные свидетельствуют о значимом ответе центральной нервной системы на внутривенное введение инсулина детемир, который отсутствует при внутривенном введении человеческого инсулина, несмотря на наличие других периферических и системных эффектов. Существенный аноксигенный эффект центрального генеза на фоне применения детемира сопровождался снижением на 20% потребности в еде. Другие исследования продемон-

стрировали схожие гипогликемизирующие результаты при добавлении ситаглиптина или других ингибиторов ДПП-4 к базальной инсулинотерапии, дополнительно снизив уровень HbA1c в среднем на 0,6–0,7% от исходного. Однако при этом был отмечен рост (хотя и незначительный) числа случаев гипогликемий и увеличения массы тела.

В заключение следует обобщить приведенные выше результаты исследований эффективности ситаглиптина в комбинации с различными вариантами инсулинотерапии у пациентов с различной длительностью СД 2 типа и разной степенью потери β -клеточной функции, а также данные о механизмах достижения его гипогликемизирующего действия. Складывается впечатление, что ситаглиптин может угнетать секрецию глюкагона независимо от эндогенной секреции инсулина, обеспечивать такие фармакологические эффекты ГПП-1, как замедление опорожнения желудка и снижение веса. Однако гипогликемизирующее действие ситаглиптина, возможно, реализуется не только через эффекты ГПП-1, но и опосредованно через новые экстрапанкреатические пути. Возможно, ситаглиптин имеет независимый механизм влияния на регуляцию продукции глюкозы печенью, гликогенез, гликонеогенез, гликолиз или периферическую утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой и жировой тканью без участия инсулина и глюкагона (рис. 3). Кроме того, ситаглиптин может обладать новыми альтернативными гликемическими эффектами, такими как абсорбция глюкозы на уровне кишечника. Но эти предположения должны быть подтверждены результатами новых многоцентровых исследовательских программ. На сегодняшний день очевидно, что комбинация ситаглиптина с инсулинотерапией может быть оправданной у пациентов не только на ранних этапах заболевания, но и на продвинутых стадиях СД 2 типа, а также на фоне полной утраты эндогенной инсулиновой секреции.



Всероссийская конференция с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе

Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения



8–11 ноября 2011 года

Место проведения:

Москва, ул. академика Опарина, д. 4
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития РФ

В рамках Конференции будет проходить выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих медицинское оборудование, лекарственные препараты, организована выставка-продажа специализированной литературы.

Организаторы:

- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по гинекологической эндокринологии и менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



Окружное
эндокринологическое
отделение ЮЗАО
г. Москвы, кабинет
«Диабетическая
стопа»

Конечные продукты избыточного гликозилирования как потенциальная мишень «выключения» метаболической памяти

О.А. ГЕРАСИМЕНКО

Основная опасность сахарного диабета состоит в развитии тяжелых, инвалидизирующих осложнений. Долгое время считалось, что осложнения можно полностью предотвратить с помощью жесткого контроля гликемии. Однако в ходе крупных международных исследований было показано, что строгий гликемический контроль, если он не начат на ранней стадии диабета, далеко не всегда защищает от диабетических осложнений. Был доказан феномен гликемической памяти, одним из механизмов реализации которой является образование конечных продуктов избыточного гликозилирования. С целью профилактики и лечения осложнений диабета были разработаны препараты, способные влиять на данный механизм и «выключать» гликемическую память. Одним из наиболее известных является Мильгамма композитум – эффективная комбинация бенфотиамина и пиридоксина.

Сахарный диабет остается широко распространенной медико-социальной проблемой. Несмотря на достигнутые успехи в лечении заболевания – разработку новых сахароснижающих средств, достижение успешного контроля гликемии и определение маркеров уровня гликемии, у большинства пациентов развиваются серьезные поражения органов-мишеней, приводящие к тяжелым осложнениям. Остается открытым вопрос, способен ли строгий контроль гликемии при диабете предотвратить развитие осложнений? В частности, в обширном исследовании ADVANCE было выявлено, что строгий контроль гликемии при

сахарном диабете (СД) 2 типа приводил только к уменьшению частоты возникновения нефропатии, при этом частота развития ретинопатии и макрососудистых осложнений не снижалась [1]. Результаты другого масштабного исследования ACCORD продемонстрировали, что строгий гликемический контроль привел к росту летальности среди пациентов, страдающих СД 2 типа [2]. В исследовании UKPDS не было выявлено достоверного влияния жесткого гликемического контроля на инфаркт миокарда [3], однако в последующем периоде наблюдения в ходе того же исследования был подтвержден положительный эффект долговременной нор-

могликемии в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа [4]. Тем не менее данный вопрос представляется более сложным. По всей видимости, развитие осложнений не всегда можно предотвратить строгим гликемическим контролем. Перспективным направлением является подход, основанный на предположении, что гипергликемия оказывает долговременный повреждающий эффект при сахарном диабете как 1, так и 2 типов и что строгий гликемический контроль, если он не обеспечивается на очень ранних стадиях заболевания, не является достаточным для полного предотвращения осложнений. В основе данной гипотезы лежит представление о феномене метаболической памяти, которое заключается в том, что ранний гликемический фон «запоминается» в тканях и органах-мишенях (сетчатка глаз, почки, сердце, периферические нервы). Первые данные, подтвердившие существование метаболической памяти, были получены в опытах на животных [5] при изучении клеток сетчатки собак, одна группа которых была переведена на строгий контроль гликемии после двухмесячного, а другая – после 2,5-летнего периода гипергликемии. Исследование сетчатки проводилось через 5 лет после начала эксперимента. Парадоксально, что у животных,



у которых контроль гликемии начался через 2 месяца, наблюдались незначительные признаки ретинопатии, так же как и у животных с контролем гликемии на протяжении всего периода исследования. В то же время у собак, которые были переведены на строгий гликемический контроль через 2,5 года, частота ретинопатии была сходной с уровнем ретинопатии собак, находившихся в состоянии гипергликемии все 5 лет.

Термин «метаболическая память» имеет несколько синонимов – гликемическая память, гипергликемическая память, наследственный эффект и др. [6, 7]. Клиническое подтверждение феномена метаболической памяти было получено в ходе масштабного клинического исследования СД 1 типа DCCT (Diabetes Complications and Control Trial) и последующего исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). В ходе DCCT пациенты с сахарным диабетом 1 типа были разделены на 2 группы – интенсифицированной инсуинотерапии и традиционной терапии, направленной на нормализацию гликемии [8]. В дальнейшем в ходе исследования EDIC, проводимого на той же популяции пациентов, было выявлено, что среди участников, которым проводилась стандартная терапия в ходе DCCT, распространенность микрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия, была выше по сравнению с пациентами группы интенсифицированной терапии, хотя через 6,5 лет все участники исследования были переведены на интенсифицированную терапию. Другой интересный факт – в обеих группах средний уровень гликированного гемоглобина был практически эквивалентным. Кроме того, недавние результаты EDIC подтверждают долговременное влияние раннего гликемического контроля на прогрессирование макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний.

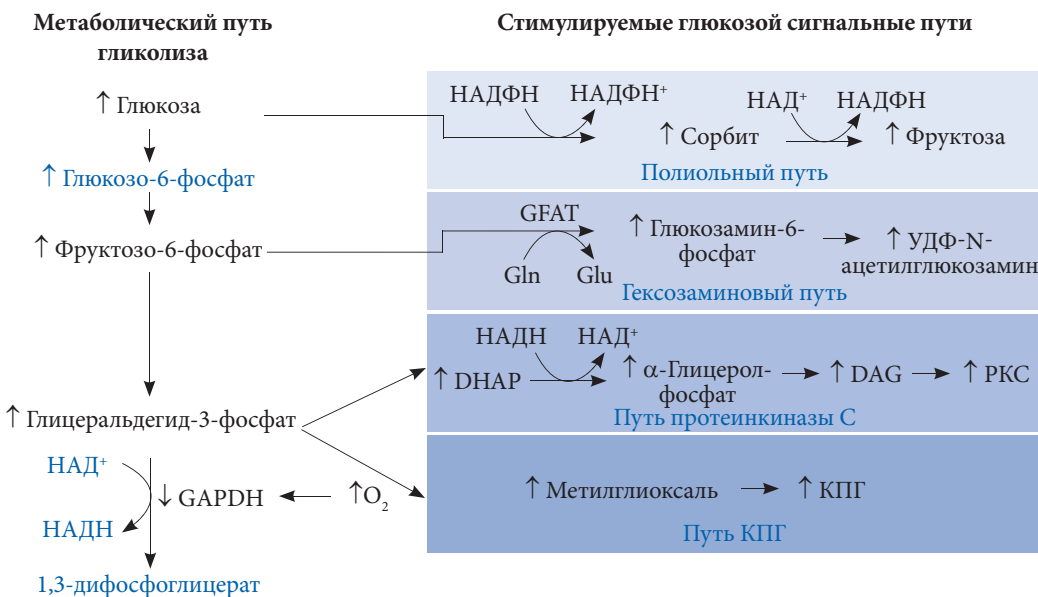


Рис. 1. Основные механизмы повреждения тканей, индуцированные гипергликемией*

* Адаптировано по [23].

Феномен метаболической памяти также был выявлен при сахарном диабете 2 типа по результатам исследования UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study). У пациентов с СД 2 типа, которые находились на стандартной терапии в течение исследования, уровень микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений был выше по сравнению с больными, получавшими интенсивную терапию [4]. Повреждающее влияние гипергликемии на клеточном уровне реализуется с помощью четырех хорошо известных механизмов: индукция полиолового пути, реализуемого через фермент альдозоредуктазу [9]; увеличение формирования конечных продуктов избыточного гликозилирования (AGE); активация протеинкиназы C; активация гексозаминового пути [10]. В перечисленные реакции наряду с глюкозой включаются продукты метаболического гликолиза – фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат (рис. 1). Значимость каждого из перечисленных механизмов была неоднократно подтверждена в ходе исследований на животных с использованием различных ингибиторов того или иного пути

биохимических реакций, что позволило предотвратить диабетические осложнения [11]. Однако проблема заключалась в том, что, несмотря на очевидные успехи применения ингибиторов в экспериментах на животных, при использовании тех же препаратов в лечении пациентов результаты были крайне неудовлетворительными. В ходе дальнейших исследований было установлено, что все четыре патологические реакции запускаются в ответ на повышенную продукцию супероксид-аниона в дыхательной цепи митохондрий – процесс, индуцированный гипергликемией [10]. Образование супероксида происходит под влиянием повышенной внутриклеточной концентрации глюкозы, нарушения работы компонентов дыхательной цепи митохондрий и переноса электронов на молекулу кислорода. Если генерация большого количества супероксид-аниона – это ключевой процесс в развитии диабетических осложнений, то насколько важную роль он играет в феномене метаболической памяти? Супероксид, как и большинство реактивных молекул (радикалов), обладает

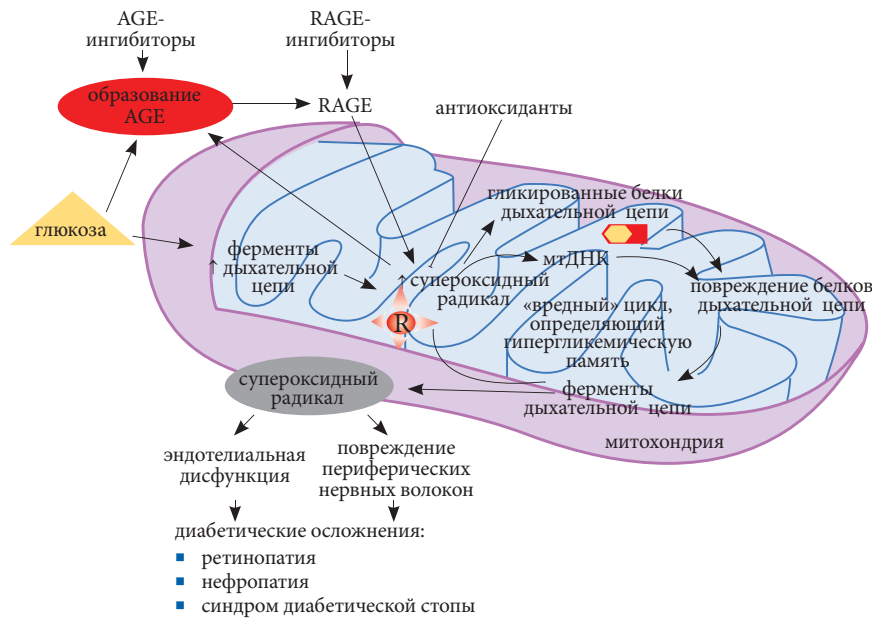


Рис. 2. Роль AGE-продуктов в патогенезе диабетических осложнений*

* Адаптировано по [12].

очень коротким периодом полураспада – не дольше минуты, тогда как гликемическая память может длиться годами. На самом деле мишенями для супероксид-ионов и других радикалов служат нуклеиновые кислоты, белки, липиды и липопротеиды с долгим периодом полураспада. Эти молекулы, поврежденные радикалами, способны нарушать работу клеток в течение долгого времени [12]. Соединение 3-нитрозин, продукт взаимодействия свободных радикалов с клеточными протеинами, может служить важным маркером окислительного стресса при осложнениях диабета [13]. Данное вещество было использовано в многочисленных экспериментах на животных моделях, где была продемонстрирована роль окислительного стресса в формировании гликемической памяти. Например, R.A. Kowluru и соавт. установили, что у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом нормализация уровня гликемии в течение 6 месяцев вслед за 6-месячным периодом гипергликемии не приводила к достоверному снижению уровня 3-нитрозина в клетках сетчатки, так же как и у животных, у которых гипергли-

кемия поддерживалась на протяжении всего исследования [14]. Наряду с окислительным стрессом митохондрии клеток подвержены другому негативному воздействию гипергликемии – гликированию митохондриальных протеинов. В частности, установлено, что уровень метилглиоксала – высокореактивного побочного продукта гликолиза – оказывается повышенным у пациентов, страдающих диабетом. Метилглиоксаль, реагируя с белками и нуклеиновыми кислотами клетки, образует так называемые конечные продукты избыточного гликозилирования – advanced glycation end-products (AGE). AGE-продукты играют ключевую роль в развитии диабетических осложнений [15]. Гликирование белков дыхательной цепи митохондрий приводит к нарушению ее работы и поддержанию образования избытка супероксид-ионов независимо от уровня гликемии. Кроме того, формирование AGE-продуктов в структуре митохондрий, будучи необратимым процессом, также может объяснить длительное существование метаболической памяти. Показано, что у больных диабетом уровень AGE-

продуктов в тканях повышен по сравнению со здоровыми людьми. Причем у пациентов с диабетом без осложнений уровень AGE-продуктов повышен на 20–30%, а при диабете в сочетании с сердечно-сосудистыми осложнениями или микроальбуминурией – на 40–100% по сравнению со здоровыми людьми [16]. В ходе исследования EDIC уровень AGE-продуктов, определяемый путем биопсии кожи, достоверно коррелировал с распространенностью ретинопатии и нефропатии [17]. В отличие от гликированного гемоглобина, который при снижении гликемии подвергается частичному энзиматическому дегликозилированию, уровень других AGE-продуктов не зависит от текущего уровня глюкозы. Кроме непосредственного участия AGE-продуктов, в формировании метаболической памяти играют роль их рецепторы, в частности тип рецепторов, известный под названием RAGE, который относится к суперсемейству иммуноглобулинов поверхностных клеточных молекул [16]. Связывание AGE и данного рецептора приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) с последующей активацией чувствительного к окислению фактора транскрипции NF-κB в сосудистой стенке, регулирующего экспрессию воспалительных и «отвечающих на повреждение» генов, и непосредственно гена RAGE [18]. Данные события приводят в конечном итоге к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к вазоконстрикции, воспалительным явлениям, утолщению базальной мембраны и снижению способности к вазодилатации [18, 19]. Негативное действие AGE-продуктов реализуется не только в стенках сосудов, но и в нейронах и даже в костной ткани. В нейронах AGE-продукты провоцируют постепенное разрушение нервных волокон. Гликирование белков дыхательной цепи митохондрий в совокупности с повреждением митохондриальной ДНК могут

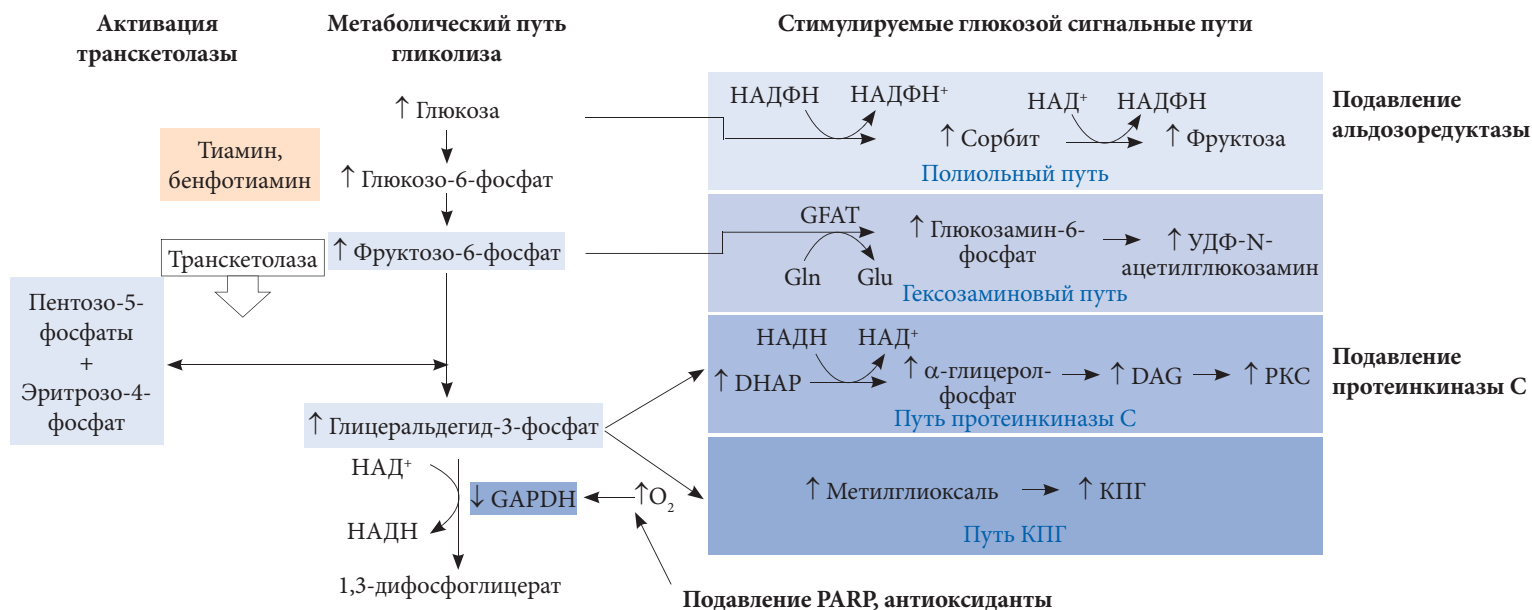


Рис. 3. Механизм действия тиамина*

* Адаптировано по [23].

приводить к образованию новых генераций АФК, персистирующему оксидативному стрессу и клеточному повреждению (рис. 2). Данный самоподдерживающийся процесс лежит в основе метаболической памяти – ведущего механизма патогенеза диабетических осложнений, который не зависит от текущего уровня гликемии [12]. В этой связи весьма перспективными в плане предотвращения развития осложнений представляются методы «выключения» метаболической памяти. Ранее большие надежды возлагались на применение антиоксидантов, поскольку ключевую роль в механизме повреждения играет оксидативный стресс, однако клиническое применение данных препаратов при диабете не привело к значимым улучшениям [20]. Тем не менее предполагается, что подавление образования AGE-продуктов, экспрессии RAGE и оксидативного стресса в сочетании с нормализацией уровня гликемии эффективно для предотвращения осложнений. Патогенетически обоснованным является применение препарата бенфотиамин – производного витамина В1 (тиамин), проявившего способность

блокировать развитие биохимических реакций, активируемых супероксид-анионами в ответ на гипергликемию – как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [21, 22]. Бенфотиамин выступает в роли кофактора и активатора транскетолазы – фермента, катализирующего неокислительную стадию пентозофосфатной реакции (рис. 3). Два промежуточных продукта гликолиза – фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат – могут также синтезироваться в результате транскетолазной реакции. Направление данной реакции зависит от концентрации субстрата и активности транскетолазы. Учитывая, что при гипергликемии концентрация фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата повышена, активация транскетолазы может перенаправить реакцию в сторону образования пентозо-5-фосфата и эритрозо-4-фосфата (рис. 3), исключив при этом 3 патологических пути – гексозаминовый, путь протеинкиназы C и путь формирования AGE-продуктов [10, 23]. Добиться активации транскетолазы можно путем увеличения концентрации кофактора фермента – тиамин. Были проте-

стированы различные варианты химических производных тиамин. Показано, что тиамин активирует транскетолазу эндотелия артерий только на 25%, тогда как его производное – бенфотиамин – на 250%. Жирорастворимая форма тиамин – бенфотиамин – обладает гораздо большей биодоступностью по сравнению с водорастворимой формой. Были получены многочисленные доказательства положительного эффекта бенфотиамин при лечении диабетических крыс. В течение 9 месяцев была достигнута полная блокировка гексозаминового патологического пути в клетках сетчатки, тогда как у нелеченых животных уровень активизации гексозаминовой реакции был выше в 3 раза. Сходные изменения наблюдались в формировании AGE-продуктов, активизации протеинкиназы C и NF-κB [10]. Кроме того, введение бенфотиамин предупреждало развитие экспериментальной ретинопатии [23]. Положительный эффект бенфотиамин в предотвращении и лечении диабетических осложнений был неоднократно продемонстрирован в клинических

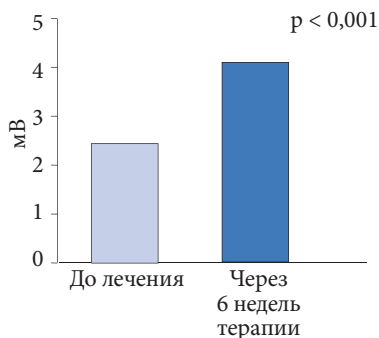


Рис. 4. Динамика М-ответа на фоне лечения препаратом Мильгамма композитум

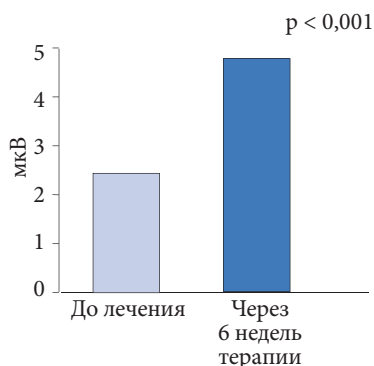


Рис. 5. Динамика амплитуды потенциала действия на фоне лечения препаратом Мильгамма композитум

исследованиях [24–29]. При диабетической нейропатии отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома, парестезий, увеличение скорости проведения импульса по нервному волокну, кроме того, было достигнуто субъективное улучшение самочувствия пациентов. В частности, Н. Stracke и соавт. в ходе двойного слепого рандомизированного исследования продемонстрировали достоверное улучшение скорости проведения нервного импульса по малоберцовому нерву, а также статистически значимое снижение порога вибрационной чувствительности. Причем при дальнейшем наблюдении, через 9 месяцев, положительный эффект сохранялся [24]. Наиболее известными в изучении эффективности бенфотиамина при диабетической нейропатии яв-

ляются два рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследования BEDIP и BENDIP. В пилотном исследовании BEDIP, которое продолжалось в течение 3 недель, принимали участие 40 пациентов с СД 1 и 2 типов. В группе пациентов, принимавших бенфотиамин, отмечалось статистически достоверное улучшение показателей по шкале нейропатии, уменьшение боли и улучшение общего самочувствия по сравнению с группой плацебо [25]. В исследование BENDIP был включен 181 пациент, все участники были разделены на 3 группы: терапия бенфотиамином 600 мг/сут, терапия бенфотиамином 300 мг/сут и плацебо. Исследование продолжалось 6 недель. В результате было получено достоверное различие показателей по шкале нейропатии, наибольшие различия шкалы Total Symptom Score были получены по показателю «боль» [26]. Предполагается, что бенфотиамин оказывает положительный эффект и при диабетической ретинопатии – в настоящее время проводятся соответствующие клинические исследования [27]. Другим важным блоком AGE-продуктов является пиридоксин (витамин В6). Экспериментально была доказана его способность нейтрализовать действие токсичного продукта метилглиоксаля в условиях гипергликемии. В других исследованиях был продемонстрирован положительный эффект пиридоксина в восстановлении синтеза окиси азота в тромбоцитах, нарушенного под воздействием AGE-продуктов [29]. Таким образом, бенфотиамин и пиридоксин представляют собой нейротропные субстанции, способные прервать порочный круг гипергликемической памяти нервного волокна. Одним из наиболее известных препаратов этой группы является нейротропный комплекс Мильгамма композитум («Верваг Фарма», Германия).

Эффективность препарата Мильгамма композитум, содержащего по 100 мг бенфотиамина и пиридоксина, была продемонстрирована в исследовании, проведенном Р.А. Садековым и соавт.: после 6 недель терапии препаратом в дозе 1 драже 3 раза в сутки было достигнуто выраженное снижение боли, по данным визуальной аналоговой шкалы, – с 8,2 до 2,3 баллов, также выявлено достоверное улучшение показателей вибрационной чувствительности и сердечно-сосудистых проб, характеризующих парасимпатический контроль сердечного ритма [28]. Комбинация бенфотиамина и пиридоксина препятствует развитию диабетических неврологических осложнений. Данные рандомизированного плацебоконтролируемого исследования [30] подтверждают улучшение функционального состояния периферических нервов через 6 недель терапии препаратом Мильгамма композитум: зафиксировано возрастание амплитуды М-ответа с $3,09 \pm 1,76$ до $4,59 \pm 1,97$ мВ ($p < 0,001$) (рис. 4) и скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам малоберцового нерва с $42,8 \pm 5,0$ до $45,9 \pm 4,5$ м/с ($p < 0,05$). Кроме того, только в группе Мильгаммы композитум достигнуто возрастание амплитуды потенциала действия с $3,06 \pm 2,52$ до $5,31 \pm 4,31$ мкВ ($p < 0,001$) (рис. 5) и скорости распространения возбуждения по чувствительным волокнам икроножного нерва с $35,2 \pm 16,0$ до $40,7 \pm 13,5$ м/с ($p < 0,001$). Учитывая значимые эффекты бенфотиамина и пиридоксина в блокировании AGE-продуктов, а также доказанную эффективность препарата Мильгамма композитум, можно рекомендовать его для лечения и профилактики как диабетической нейропатии, так и других осложненных сахарного диабета. Оптимальная схема терапии Мильгаммой композитум составляет 1 драже 3 раза в сутки в течение шести недель. 🌟

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



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

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



Витальные кардиальные осложнения и проявления акромегалии

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

Частота смертности больных акромегалией в 4–5 раз превышает общепопуляционные показатели. Основными причинами повышенной летальности являются осложнения – кардиологические и цереброваскулярные патологии, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования (преимущественно желудочно-кишечного тракта) и др. Симптомокомплекс проявлений акромегалии отличается многообразием. К основным проявлениям поражения сердечно-сосудистой системы относятся артериальная гипертензия, нарушения ритма, акромегалическая кардиомиопатия, дислипидемия. Пациенты с акромегалией нуждаются в ранней верификации диагноза, большое значение имеют преемственность и коллегиальность ведения таких больных. Немаловажным является комплексный подход к выбору оптимального метода лечения.

Качество жизни человека или пациента – общее понятие, отражающее субъективное отношение человека к болезни, степень ее влияния на его повседневную жизнь, возможности и интересы. Бесспорно, практически любое хроническое заболевание в различной степени оказывает свое негативное влияние – снижается настроение, работоспособность, при тяжелых формах отмечаются случаи депрессии, суицидальных попыток и другие виды психических расстройств. Особенно это касается пациентов с заболеваниями, симптомокомплекс которых включает изменения внешности. При анкетировании больных с верифицированным диагнозом «акромегалия» 93% респондентов отметили, что основной проблемой для них являются изменения внешности, у 5% доминиро-

вали болевые ощущения, 2% указали на другие проблемы. Однако ни один из опрошенных не отметил вероятность развития летальных исходов.

К сожалению, несмотря на большой мировой опыт в диагностике и ведении больных с акромегалией, диагноз заболевания устанавливается поздно. Временной промежуток между появлением первых незначительных проявлений акромегалии и установлением диагноза может составлять от 6,6 до 10,5 лет [1, 2]. Таким образом, отдалается и начало терапевтического, хирургического или лучевого воздействия. И, как следствие, длительное, некорректируемое воздействие СТГ, вырабатываемого в избыточном количестве, становится причиной прогрессирования осложнений акромегалии.

Частота смертности больных акромегалией в 4–5 раз превышает общепопуляционные показатели. Основными причинами повышенной летальности являются развивающиеся осложнения – кардиологические и цереброваскулярные патологии, диабет, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования (преимущественно желудочно-кишечного тракта) и др. Однако при ранней диагностике и адекватном лечении возможно сокращение частоты летальных исходов в 2–5 раз [3, 4]. При метаанализе работ, посвященных оценке «вклада» различных осложнений и проявлений акромегалии в структуру смертности пациентов, выявлено, что максимальное количество летальных исходов обусловлено сердечно-сосудистыми патологиями (от 38,5 до 62,5%) (табл. 1).

Однако частота встречаемости проявлений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем не является лидирующей (табл. 2).

В основе большинства кардиологических проблем лежит дислипидемия. Так, у 90% пациентов диагностируются изменения липидного профиля крови (повышены уровни всех фракций липидов – липопротеидов высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов, кетоновых тел и неэстерифицированных жирных кислот, липопротеидов низкой и очень низкой плотности). При этом отмечается более значительное увеличение атерогенных фракций, особенно высок уровень три-



глицеридов. Отмечаются повышение отношения холестерина к эфирам холестерина и нарушение соотношения субфракций липопротеидов низкой плотности, повышение уровня атерогенного липопротеида А в сыворотке крови. У больных с акромегалией выявляется отрицательная независимая корреляция активности лецитин-холестеролацилтрансферазы (белка, переносящего эфиры холестерина и фосфолипиды) с уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке крови. Кроме того, снижается эффективность эстерификации холестерина и переноса эфиров холестерина, а также уменьшается активность белка, переносящего фосфолипиды, что может свидетельствовать о возможном нарушении обратного транспорта холестерина.

Одним из возможных пусковых механизмов развития дислипидемии может быть снижение активности печеночной триглицеридлипазы и липопротеинлипазы. У больных акромегалией выраженность изменений в липидном спектре крови в некоторой степени коррелирует с нарушениями углеводного обмена.

У 35–40% пациентов наблюдается акромегалическая кардиомиопатия. Согласно многочисленным исследованиям [5, 6, 7, 8], соматотропный гормон (СТГ) и ИФР-1 можно рассматривать как структурные модуляторы и агенты, влияющие на миокард. В то же время ИФР-1 является одним из ключевых регуляторов гипертрофии миокарда. Было установлено, что кардиомиоциты экспрессируют рецепторы к СТГ и ИФР-1.

Влияние гормона роста на сердце может быть как прямым, так и опосредованным через местный или системный ИФР-1. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что экспрессия в миокарде рецепторов к СТГ и ИФР-1 и выработка в нем местно ИФР-1 модулируются системной гемодинамикой. ИФР-1 может оказывать влияние на сердце различными путями – через эндокринную, пара-

Таблица 1. Основные причины летальных исходов у пациентов с акромегалией

Лидер исследовательской группы/автор публикации	Основная причина смерти, осложнения или патологии		
	Сердечно-сосудистая система	Бронхолегочная система	Злокачественные новообразования различной локализации
	Количество, %		
Rajasooraya C.	62,5	–	9
Holdway I.M.	61	3	24
Alexander L.	60	15,5	15,5
Ayuk J.	58	14	22
Bates A.S.	57	25	11
Nabarro J.D.	55	6	23
Bengtsson B.A.	52	–	24
Arita K.	45,5	18	18
Swearinger B.	42	8	33
Wright A.D.	38,5	18	18

аутокринную регуляцию, что способствует развитию гипертрофических изменений в кардиальной мышце. Помимо этого СТГ и ИФР-1 обладают стимулирующим влиянием на сократительную функцию миокарда. Одним из возможных путей влияния является опосредованное воздействие посредством изменения уровня внутриклеточного кальция, а также вследствие регуляции экспрессии мРНК, специфических сократительных белков миоцитов [9, 8].

Наиболее характерным увеличением массы миокарда при акромегалии является гипертрофия с пропорциональным concentрическим или эксцентрическим утолщением стенок левого желудочка. Реже выявляется неравномерное утолщение миокарда с превалированием гипертрофии межжелудочковой перегородки (табл. 3).

В ряде работ установлено, что гипертрофия миокарда при акромегалии сопровождается выраженными структурными и функциональными изменениями. Гистоло-

гически в гипертрофированном миокарде выявляются:

- дистрофия кардиомиоцитов;
- обширный интерстициальный фиброз;
- мононуклеарная инфильтрация;
- очаги – поля некроза моноцитов и т.д.

Клинические проявления кардиомиопатии: различные по локализации, интенсивности и продолжительности кардиалгии, нарушения ритма, а также изменения, фиксируемые при дополнительных обследованиях, – нарушения проводимости, гипертрофические изменения полостей сердца, чаще – левого желудочка (эти изменения могут быть также следствием длительного неэффективного лечения артериальной гипертензии).

Изменения соединительной ткани при акромегалии также могут приводить к первичному поражению клапанов сердца. Характерна относительная недостаточность функции клапанов вследствие расширения фиброзных колец и дилатации камер сердца, преимущественно желудочков.



Таблица 2. Частота встречаемости различных проявлений акромегалии

Объективные признаки	Частота встречаемости, %	Субъективные признаки	Частота встречаемости, %
Увеличение конечностей (в ширину)	100	Головные боли	86
Изменение черт лица	100	Парестезии	78
Диастема	73		
Прогнатизм	16		
Метаболические нарушения	100	Изменения тембра голоса	76
ЭКГ	88	Артралгии	68
Отечность лица и рук	71	Гипергидроз	62
Увеличение щитовидной железы	70	Снижение трудоспособности	61
Проксимальная миопатия	50	Нарушение менструального цикла	60
Синдром карпального канала	43	Снижение либидо и потенции	37
Гиперпролактинемия	40	Синдром ночного апноэ	35
Нарушения зрения	36	Кардиалгии	35
Повышенная влажность кожных покровов	36	Одышка	28
Гирсутизм	32		
Артериальная гипертензия	30		
Дерматологические изменения (жирная себорея, акне)			
Деформация скелета, дестабилизация суставов	21		
Нарушения функции щитовидной железы	13		
Надпочечниковая недостаточность	11		

В ряде случаев необходима хирургическая коррекция.

У 25–50% пациентов наблюдается вторичная артериальная гипертензия (АГ). Частота повышения уровня артериального давления (АД) в 3–4 раза превышает средние популяционные показатели (табл. 4).

Патогенез АГ, по-видимому, связан с задержкой натрия и воды

(в результате прямого стимулирующего действия СТГ на натриевый насос почечных канальцев), кроме того, повышенный уровень СТГ активизирует симпатoadrenalную систему. Также нельзя исключить участие в патогенезе артериальной гипертензии гиперинсулинемии. Считается, что повышение уровня СТГ способствует активизации симпатoadре-

нальной и ренин-ангиотензиновой систем, накоплению кальция и натрия в гладкомышечных клетках сосудистого русла, что приводит к повышению чувствительности сосудов к прессорным стимулам. Помимо этого, согласно современным представлениям о воздействиях гиперсекреции СТГ, возможно участие нарушений эндотелий-зависимого механизма расслабления сосудов. Степень повышения давления в большей степени коррелирует с возрастом больного и длительностью патологии, чем с уровнем СТГ. При акромегалии также нарушается суточный ритм АД. Отмечается недостаточное снижение уровня давления в ночное время («нон-дипер-профиль» артериального давления) независимо от уровня АД в течение суток. В то же время артериальная гипертензия может быть и самостоятельным заболеванием. У 10–20% больных артериальная гипертензия может осложняться нарушениями мозгового кровообращения. Доказано, что отсутствие нормального суточного ритма АД является прогностически неблагоприятным фактором для пациента. При недостаточном ночном снижении уровня АД («нон-диперы» и «найт-пикеры») у больных с артериальной гипертензией отмечается более частое развитие гипертрофии левого желудочка, ИБС, а также увеличивается уровень летальности, обусловленной инфарктом миокарда. В то же время чрезмерное снижение уровня ночного АД («овер-дипер») является также неблагоприятным фактором. Это чревато развитием ишемических осложнений в органах-мишенях, особенно в ночное время. При анкетировании 14 пациентов с акромегалией выявлена следующая периодичность исследования уровня артериального давления:

- 100% измерялось АД при каждом посещении специалистов;
- 21,4% проводилось суточное мониторирование АД с частотой 1 раз в год;
- 7,1% суточное мониторирование АД производилось с частотой 2 раза в год;



Таблица 3. Распространенность гипертрофии левого желудочка при акромегалии

Лидер исследовательской группы/автор публикации	Год наблюдения или публикации	Количество наблюдений	Частота увеличения массы миокарда (ММ) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), %
Colao A.	2000	130	ГЛЖ – от 37,2 до 84,6, в зависимости от наличия метаболических и гемодинамических нарушений
Marin F.	1996	27	ГЛЖ – 66,7
Terzolo M.	1995	25	ГЛЖ – 56
Minniti G.	1998	20	ГЛЖ – 20
Lombardi G.	2002	19	ГЛЖ – 78,9
Mohamed A.L.	1999	17	ГЛЖ – 29
Cavalli G.	1992	15	ММ – 60
Ciulla M.	1999	10	ГЛЖ – 70

■ 7,1% мониторинг АД проводился однократно. В то же время при наличии нарушений углеводного обмена у больных с акромегалией и артериальной гипертензией отмечается значительное увеличение уровней систолического и особенно диастолического давления. Кроме того, нарушение углеводного обмена и артериальная гипертензия влияют на тяжесть кардиопатии, что продемонстрировал A. Colaj при наблюдении и обследовании 130 пациентов с акромегалией и в работе 2000 г. (табл. 5).

У 30–45% пациентов могут появляться стенокардитические боли в области сердца. Однако ишемическая болезнь сердца, как и стенокардия, могут быть и самостоятельными заболеваниями.

У 28–30% пациентов может возникать одышка как кардиального, так и пульмонологического генеза. При электрокардиографическом исследовании у 80–90% пациентов выявляются следующие изменения:

- признаки гипертрофии левого желудочка;
- нарушения ритма сердца, наиболее часто встречаются сложные желудочковые аритмии

III–IV функционального класса по Лауну и повторные желудочковые аритмии IV A/B класса по Лауну;

- атриовентрикулярная блокада;
- блокада ножек пучка Гиса;
- депрессия сегмента ST и изменения зубца T, его уплощение или инверсия.

При суточном мониторингировании ЭКГ по методу Холтера наиболее характерными изменениями, регистрируемыми у пациентов с акромегалией, являются:

- неспецифические наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма;

Таблица 4. Распространенность артериальной гипертензии у больных акромегалией

Лидер исследовательской группы/автор публикации	Год наблюдения или публикации	Количество наблюдений	Частота выявления артериальной гипертензии, %
Ezzat S.	1994	500	50
Fukuda I.	2001	65	38
Ohtsuka H.	1995	64	37,5
Barros L.	1997	47	35
Minniti G.	1998	40	17,5
Lopez-Velasco R.	1997	39	42,8
Pietrobelli D.	2001	25	40
Terzolo M.	1995	25	36



Таблица 5. Распространенность гипертрофии и функциональных нарушений левого желудочка у больных с акромегалией в зависимости от сопутствующих патологий

Диагноз пациента	Частота нарушений со стороны левого желудочка		
	Гипертрофия, %	Диастолическая дисфункция, %	Систолическая дисфункция, %
Акромегалия неосложненная	37,2	7,8	3,9
Акромегалия и нарушения углеводного обмена с нормальным уровнем артериального давления	40	39,7	31,7
Акромегалия и артериальная гипертензия с нормальными показателями углеводного обмена	75	50	18,7
Акромегалия, нарушения углеводного обмена (сахарный диабет) и артериальная гипертензия	84,6	69,2	53,9

Таблица 6. Критерии ремиссии акромегалии

Степень ремиссии	Критерии
Полная ремиссия	Отсутствие клинических проявлений. Уровень базального СТГ < 2,5 нг/мл. Минимальный уровень СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Нормальный уровень ИФР-1 (в зависимости от половозрастных референсных значений)
Неполная ремиссия	Отсутствие клинических проявлений. Минимальный уровень СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста > 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) или повышенный уровень ИФР-1
Отсутствие ремиссии	Наличие клинических признаков активности. Минимальный уровень СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста > 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Повышенный уровень ИФР-1

- изолированные наджелудочковые и злокачественные преждевременные желудочковые комплексы (типа «R на T») и др. При ЭхоКГ-исследовании выявляются следующие изменения:
 - признаки гипертрофии различных полостей сердца;
 - недостаточность кровоснабжения и/или ишемические изменения;
 - расширение фиброзных колец;
 - дилатация камер сердца;
 - признаки регургитации;
 - нарушения ритма сердца (регистрируемые при доплеровском исследовании).

Важно отметить, что изменения сердечно-сосудистой системы при акромегалии носят стадийный характер [10]. На ранних стадиях акромегалии вследствие усиления сократимости миокарда и повышения тонуса симпатической

нервной системы формируется гиперкинетический синдром с высоким сердечным выбросом, тахикардией и артериальной гипертензией. Для более поздней стадии характерны моно- или бивентрикулярная гипертрофия миокарда с различной геометрией левого желудочка, начальный интерстициальный фиброз, недостаточность диастолической функции. Важная особенность данных поражений сердечно-сосудистой системы при акромегалии 1 и 2 стадии [10] – обратимость нарушений при условии адекватного терапевтического воздействия, то есть при достижении стойкой клинко-гормональной ремиссии. При отсутствии ремиссии происходит постепенное нарушение сократительной способности сердца, полости его расширяются, развивается застойная сердечная недостаточность.

В связи с тем что структурные и функциональные изменения легко верифицируются и документируются при помощи рутинных диагностических методик, таких как ЭхоКГ-исследование, полученные данные могут обеспечить специалиста важной прогностической информацией.

При социологическом исследовании 14 пациентов, больных акромегалией (с различной длительностью заболевания), было выявлено:

- 100% больных проводилось динамическое ЭКГ-исследование, из них 42,8% – с частотой 1 раз в месяц, 14,3% – ежеквартально, 28,6% – 1 раз в 6 месяцев, 7,1% – 1 раз в 12 месяцев, 7,2 затруднились точно назвать периодичность исследований;
- 85,7% было проведено ЭхоКГ-исследование, из них 50% – с частотой 1 раз в 6 месяцев, 33,3% – 1 раз в 12 месяцев, 8,3% – каждые 24 месяца, 8,4% затруднились точно назвать периодичность исследований;
- 14,3% за весь период заболевания ни разу не проводилось ЭхоКГ-исследование;
- 35,7% проводилось мониторирование ЭКГ по методу Холтера.

Крайне важно коллегиальное ведение пациентов с акромегалией. Особенно тщательное кардиологическое наблюдение должно осуществляться не только за пациентами с развернутой клинической симптоматикой, но и за больными с бессимптомной диастолической дисфункцией, бессимптомной гипертрофией миокарда и рядом других изменений, регистрируемых только при помощи дополнительных исследований, таких как ЭКГ, мониторирование по методу Холтера, ЭхоКГ и др.

В то же время возможно развитие коморбидности, то есть сочетаемости двух и более самостоятельных болезней или синдромов у одного больного, ни одно из которых не является осложнением другого. Эти патологии являются взаимотягачающими и увеличивают вероятность летальных исходов. Так, у больных акромегалией комплекс кардиологических проблем может



Таблица 7. Сравнительная характеристика основных современных методов лечения больных акромегалией или гигантизмом

Метод лечения		Достоинства	Недостатки
Хирургическая терапия	Микроаденома	Полная ремиссия наблюдается в 80–90%. Достаточно быстрая нормализация уровней СТГ и ИФР-1	Гипопитуитаризм возникает в 12% случаев. Рецидивирование в течение 5 лет наблюдается в 7–10% случаев
	Макроаденома	Ремиссия наблюдается в 55% случаев	В 45% случаев проводится нерадикальная операция. Гипопитуитаризм возникает в 40% случаев
Лучевая терапия	γ-терапия, протонотерапия, гамма-нож	Относительно низкая стоимость лечения. Простота методики	Медленные темпы нормализации уровней СТГ и ИФР-1. Гипопитуитаризм возникает в 70% случаев. Возможны нарушения неврологического характера и вторичные новообразования
Медикаментозная терапия	Агонисты дофамина	Препараты для перорального применения	Выраженные побочные эффекты: диспепсические явления (тошнота). Эффективность составляет 20%. В ряде случаев необходимо повышение дозы препаратов, что приводит к развитию и усугублению побочных эффектов
	Аналоги соматостатина – Октреотид-лонг ФС и др.	Нормализуют уровни СТГ и ИФР-1 в 60% случаев. Не отмечено гипофизарной недостаточности. Блокируют рост опухоли. Относительно безопасны при длительном применении. Микросферы для внутримышечного введения выпускаются в нескольких дозировках	Препараты зарубежного производства для внутримышечных инъекций имеют достаточно высокую цену. Влияют не на все подтипы соматостатиновых рецепторов
	Антагонисты к рецепторам СТГ	Нормализуют уровень ИФР-1 более чем в 90% случаев. Обладают свойствами коррекции метаболических нарушений	Не до конца изучена безопасность препаратов. Необходимость контроля размеров аденомы и печеночных трансаминаз

Таблица 8. Сложности в лечении больных акромегалией

Количество ответивших, %	Основные проблемы с точки зрения		Количество ответивших, %
	врача-эндокринолога	пациента	
65,6	Наличие побочных эффектов	Стоимость лечения	21,4
15,6	Сложности с льготным обеспечением пациентов	Отсутствие достаточной информации о методах лечения	14,3
12,5	Отсутствие опыта*	Отсутствие препарата в аптеке	21,4
6,25	Отсутствие обученного медперсонала для проведения лечения*	Неудобство в использовании	14,3
		Боязнь инъекций	14,3
		Наличие побочных эффектов	14,3

* Несмотря на разработанные алгоритмы диагностики и лечения пациентов, наличие специализированной литературы и включение занятий, посвященных проблемам нейроэндокринологии, в курсы обучения врачей на циклах усовершенствования на кафедрах эндокринологии, хирургии, радиологии и др.

врачей, проходивших обучение на курсах общего усовершенствования на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО (заведующий кафедрой профессор А.С. Аметов). В группу входили 32 врача, стаж работы эндокринологом составлял от 5 до 10 лет. Вторую группу составили 14 пациентов, больных акромегалией (с различным стажем заболевания). Ответы, отражающие основные проблемы, связанные с лечением больных акромегалией, систематизированы в таблице 8. Прогноз для пациентов, больных акромегалией, зависит от своевременности верификации диагноза, а также преемственности и коллегальности их ведения с учетом современных возможностей (табл. 7) и алгоритмов (рис. 1 и 2). ❁



Ф-СИНТЕЗ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ

синтетический аналог соматостатина

Эффективная терапия:

- **Акромегалии**
- **Гормонорезистентного рака предстательной железы**
- **Эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы**



ОКТРЕОТИД-ЛОНГ 

- аналог соматостатина длительного действия

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ 

- стабильная терапевтическая концентрация Октреотида в сыворотке крови в течение 4-х недель

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ 

- удобство применения – 1 раз в месяц

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ 

- высокий уровень качества жизни больных



ЗАО "Ф-СИНТЕЗ" Россия, 143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80, e-mail: info@f-sintez, www: f-sintez.ru



Конгресс ADA – 2011: нужны ли нам новые сахароснижающие препараты?



С 24 по 28 июня 2011 г. в Сан-Диего, США проходил 71-й ежегодный диабетологический конгресс, организованный Американской диабетической ассоциацией (ADA). Весьма насыщенная научная программа мероприятия затрагивала наиболее актуальные вопросы современной диабетологии. В научном форуме приняли участие свыше 17 тыс. ученых и специалистов со всего мира. Среди них – руководитель отделения программного обучения и лечения Института диабета ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, член Правления Европейского региона Международной диабетической федерации (IDF), д. м. н. Александр Юрьевич МАЙЮРОВ, который поделился с нашим корреспондентом самыми интересными с научной и практической точки зрения впечатлениями от конгресса.

– В чем отличие конгресса ADA – 2011 от предыдущих? Какие новые перспективные направления современной диабетологии были на нем представлены?

– На сегодняшний день в мире основными считаются три диабетологических конгресса, организаторами которых являются Американская диабетическая

ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) и Международная диабетическая федерация (IDF). IDF проводит мероприятие один раз в два года, ADA и EASD – ежегодно. Первым из трех форумов, в июне, проводится конгресс ADA, поэтому на нем обычно анонсируются все последние научные новости

в сфере диабетологии, которые затем подробно обсуждаются на сентябрьском конгрессе EASD.

Однако в этом году никаких революционных открытий на конгрессе ADA озвучено не было. В этом нет ничего удивительного, поскольку «революции» в медицине совершаются не так часто. Тем не менее отличительной чер-



71-й ежегодный диабетологический конгресс ADA – 2011

той нынешнего конгресса ADA была насыщенность программы сессиями, посвященными обучению больных. Ранее этой теме во всей научной программе отводились одна-две сессии, в 2011 г. такие сессии проходили ежедневно. Эту тенденцию можно объяснить тем, что диабет опережает многие патологии по финансовым затратам на лечение, причем они неуклонно возрастают, в том числе и расходы на новые лекарственные препараты, а вот отдача от фармакотерапии снижается, поскольку препараты без активного участия самого больного не столь эффективны, как могли бы быть. Человек должен быть хорошо обучен правилам жизни с диабетом, это позволит ему самому управлять своим заболеванием. Таким образом, сессии были посвящены самым разным аспектам обучения, в том числе и вопросам его оплаты. Это ведь только в нашей стране школы диабета бесплатные и существуют на одном энтузиазме эндокринологов. В западных странах этот вопрос решается весьма жестко: поскольку обучение больных является эффективным методом лечения диабета, то страховые компании обязаны его оплачивать. Пожалуй, впервые за всю историю конгресса тема обучения столь широко и активно обсуждалась, и в этом было его значимое отличие от форумов прошлых лет.

– В последнее время меняются стандарты лекарственной терапии сахарного диабета 2 типа, причем это связано с появлением инновационных лекарственных средств. Были ли представлены на столь внушительном форуме новые сахароснижающие препараты?

– Последние 2–3 года на всех крупных конгрессах наиболее широко обсуждается роль терапии, основанной на инкретинах. Много сессий, посвященных пероральным и инъекционным

формам препаратов этого ряда. На данный момент в российской клинической практике применяются два инъекционных препарата – эксенатид и лираглутид – и три пероральных – ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин. Однако буквально за несколько недель до открытия конгресса в США был зарегистрирован новый ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) – линаглиптин. Новый препарат – результат совместных усилий двух фармацевтических компаний («Элли Лили» и «Берингер Ин-

применения некоторых новых препаратов показал, что они вызывают нежелательные явления и по этой причине были отозваны фирмами-производителями. Оппонент профессора Д. Натана профессор Ричард М. Бергеншталь (Richard M. Bergenstal) рассказывал не столько о новых, еще неизвестных медицинскому сообществу препаратах, сколько о возможных теоретических подходах. При этом Бергеншталь подробно описывал уже существующие сахароснижающие препараты последнего поколе-

Отличительной чертой нынешнего конгресса ADA была насыщенность программы сессиями, посвященными обучению больных сахарным диабетом.

гельхайм») – широко анонсировался во время научных сессий. Он в основном обладает абсолютно теми же свойствами, что и предыдущие три препарата.

Заседаний, на которых бы очень подробно разбирали принципиально новые подходы к лечению диабета, пусть с помощью еще не апробированных препаратов, не было. В связи с этим не могу не упомянуть сессию, которая проводилась в форме диспута и называлась «Нужны ли нам новые препараты?». В нем принимали участие два ведущих американских диабетолога. Кстати, один из них, профессор Дэвид М. Натан (David M. Nathan), является соавтором американско-европейского консенсуса по лечению сахарного диабета 2 типа. На сессии он выступал противником производства новых препаратов, утверждая: сегодня уже есть широкая линейка достаточно эффективных лекарственных средств, но на практике они не столь хорошо «работают», в том числе потому, что больные плохо обучены. К тому же не секрет: опыт

против которых не возражал и профессор Натан, утверждая, однако, что никаких революционных открытий в этой сфере пока нет. Более того, по мнению профессора Натана, ни одно из инновационных лекарственных средств не сравнится даже со старыми препаратами, а инсулин до сих пор остается самым мощным препаратом по сахароснижающей активности.

– Однако инкретины обладают высоким профилем безопасности.

– Безусловно. Одно из самых главных преимуществ инкретиновых препаратов – отсутствие прибавки в весе, а инъекционные формы и вовсе способствуют снижению массы тела, что делает их весьма привлекательными для пациентов. Кстати, нас познакомили с исследованием по изучению лираглутида для лечения ожирения без диабета. Инкретины также хороши тем, что работают физиологически, не вызывая риска развития гипогликемий.

Эндокринология



К слову, в прошлом году в США для лечения сахарного диабета 2 типа был зарегистрирован известный препарат бромкриптин, который у нас широко применяется эндокринологами для лечения гиперпролактинемии. Теперь для него зарегистрировано и такое показание, как сахарный диабет 2 типа, хотя механизм действия препарата настолько сложный, что до конца непонятно, каким образом он снижает инсулинорезистентность. К регистрации готовятся препараты, снижающие уровень гликемии путем выведения глюкозы с мочой, например дапаглифлозин. Документы на регистрацию давно поданы компаниями «Бристол-Майерс Сквибб» вместе с «АстраЗенека». В принципе

«Ново Нордиск» есть программа изучения потребностей больных – DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs), контролируемая ведущими диабетологами и психологами мира. В рамках этого широкомасштабного проекта в результате опроса больных сахарным диабетом, членов их семей, врачей, медперсонала среднего звена изучаются психосоциальные аспекты диабета, а также эффективность лечения и управления заболеванием. В скором времени стартует программа DAWN-2, в которой примут участие 16 стран, в том числе и Россия.

– Такие масштабные мероприятия, как конгресс ADA, как правило, отличаются и насыщенной выставочной программой.

вание проводят только в нашем Эндокринологическом научном центре, больше нигде.

Второй стенд принадлежал компании, обучающей собак распознавать гипогликемию у своих хозяев, страдающих диабетом. Выглядело это довольно забавно, поскольку главным участником шоу был четырехлетний золотой ретривер, сам болеющий сахарным диабетом в течение последнего года. Лечится инсулином, поэтому носит на спине сумочку с инсулиновой помпой. И сам лечится, и еще распознает гипогликемию у людей с сахарным диабетом. Конечно, доказательная база способности собак распознавать гипогликемию очень мала, но этот пример показателен, поскольку демонстрирует гуманное отношение не только к больным людям, но и к животным. К сожалению, пока в нашей стране государство не оплачивает помпы для больных, с трудом удается добиться финансирования закупки помп хотя бы для небольшого количества нуждающихся в них детей. Хорошо, если бы оплачивались хотя бы расходные материалы, необходимые для помповой инсулинотерапии. А ведь в текущем десятилетии если и ждет нас что-то революционное в лечении диабета, так это появление помп с обратной связью.

– Есть ли какой-то прогресс в этой области?

– Тема инсулиновой помпы с обратной связью активно обсуждается уже несколько лет. Это должны быть приборы, обеспечивающие замкнутый контур регуляции гликемии, то есть измеряющие уровень глюкозы постоянно и вводящие инсулин соответственно зафиксированным показаниям. Пока же помпы, представленные сегодня на рынке, даже самые продвинутые, умеют измерять уровень глюкозы в режиме реального времени (на экране помпы больной постоянно видит уровень глюкозы), но,

Последние 2–3 года на всех крупных конгрессах наиболее широко обсуждается роль терапии, основанной на инкретинах. Много сессий, посвященных пероральным и инъекционным формам препаратов этого ряда.

вроде бы весьма странный подход, не разумный, не патогенетический, но тем не менее, если уровень глюкозы снижается, значит, риск сосудистых осложнений будет снижаться. Однако сразу возникает вопрос: если в моче будет глюкоза, не приведет ли это к негативному воздействию на почки? В этой связи активно обсуждается вопрос инфекций мочевыводящих путей как возможного нежелательного явления. Если не будут выявлены серьезные побочные явления, эти препараты могут быть зарегистрированы в ближайшем будущем.

Как я уже говорил, линейка сахароснижающих препаратов расширяется, но насколько они востребованы больными, вот в чем вопрос. К слову, у компании

– В рамках выставки было продемонстрировано достаточно большое количество технологий обследования и лечения пациентов с сахарным диабетом. Мне своим неординарным подходом запомнились два стенда.

На одном стенде компания, выпускающая приборы для проведения самого продвинутого и сложного метода оценки чувствительности к инсулину – клэмп-теста, – демонстрировала его универсальные свойства. Выглядит процедура как своеобразный конвейер – пациент лежит, а вокруг него работают три специалиста. Очень эффективный, но и весьма трудоемкий метод, поскольку в течение многих часов каждые пять минут у пациента производится забор крови из вены. В России подобное исследо-



71-й ежегодный диабетологический конгресс ADA – 2011

увы, прибор сам не изменяет скорость введения инсулина в зависимости от уровня глюкозы. Тем не менее определенные достижения в этом направлении уже есть. Например, в этом году в России

– Понимаете, это настолько еще далеко от реальной клинической практики и от жизни. Пройдут десятилетия, прежде чем удастся доказать эффективность и безопасность метода пересадки

1930-х гг. активно внедрял в практику инсулинотерапию и уже тогда проводил обучение пациентов. Центр вручает долгожителям медаль его имени. На первой медали, которой вначале награждали за 20-летие жизни с диабетом, была изображена тройка лошадей, символизирующая три метода лечения – диету, физическую нагрузку, инсулин – с надписью «Победа». Со временем, когда 20-летний рубеж благополучно был преодолен многими больными, стали награждать за 50 и 75 лет жизни с сахарным диабетом. Поменялся и дизайн: теперь на медали изображен бегущий человек с факелом и написано «Триумф». Теперь им, наверное, придется выпустить медаль в честь 85-летия жизни с диабетом. В мире насчитывается много людей, получивших медали за 50-летие жизни с диабетом, есть среди них и наши соотечественники. Проблема в том, что стаж необходимо подтверждать реальными

К регистрации готовятся препараты, снижающие уровень гликемии путем выведения глюкозы с мочой, например дапаглифлозин.

появилась новая помпа Paradigm Veo компании Medtronic. Устройство умеет отключать подачу инсулина автоматически при гипогликемии, то есть если уровень глюкозы стал ниже целевого. Например, человек ночью спит и не чувствует, что у него уровень глюкозы крови ниже 4 ммоль/л, а программа, заложенная в приборе, сразу же отреагирует, отключив подачу инсулина на 2 часа, при этом просигналив. Если датчик обнаруживает, что уровень глюкозы в крови остается низким через 4 часа после возобновления подачи инсулина, помпа будет остановлена снова. На всех трех сессиях, посвященных помповой терапии, звучал один и тот же вопрос: когда же мы сможем замкнуть этот контур? Компании осторожно обещают, что это произойдет в текущем десятилетии. Пока же практикующим врачам рекомендована следующая тактика: всем больным сахарным диабетом 1 типа, заболевающим в молодом возрасте, нужно говорить, что, скорее всего, на протяжении их жизни диабет вылечат, но им к этому моменту следует прийти здоровыми и без осложнений, поэтому необходимо применять все методы лечения, доказавшие свою эффективность, чтобы прожить долгую жизнь.

– **А как же пересадка стволовых клеток, генетические исследования?**

стволовых клеток. Что касается генетики, несмотря на то что геном человека сканируется, пока четких маркеров сахарного диабета 2 типа не выявлено, и тем более мы очень далеки от лечебных возможностей.

– **Много ли среди людей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, долгожителей?**

В этом году в России появилась новая помпа Paradigm Veo компании Medtronic. Устройство умеет отключать подачу инсулина автоматически при гипогликемии, то есть если уровень глюкозы стал ниже целевого.

– Они есть, и один из них был представлен участникам конгресса в качестве почетного гостя. Боб Краузе (Bob Krause) родился в 1921 г., в год открытия инсулина, а в 1926 г. заболел сахарным диабетом 1 типа и активно прожил с ним 85 лет! Он профессор, работал в Вашингтонском университете. Сегодня это 90-летний человек, за плечами которого долгая и весьма насыщенная жизнь. В США существует Джослиновский центр, названный в честь знаменитого диабетолога, пионера инсулинотерапии Элиота Джослина. Он в конце 1920-х – начале

документами. Я, посещая региональные конференции, всегда обращаюсь к коллегам с просьбой разыскать таких людей, предоставить документацию. Недавно пациента, страдающего сахарным диабетом 1 типа, с выпиской 1957 г. удалось разыскать в Нижнем Новгороде. Мы отправили в Джослиновский центр все необходимые документы на этого пациента и надеемся, что к Международному дню диабета (14 ноября) медаль за 50 лет жизни с диабетом будет ему торжественно вручена.

Беседовала
С. Евстафьева

эндокринология



Paradigm Veo – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

В настоящее время наиболее современным и перспективным методом заместительной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом, позволяющим отдалить или предотвратить развитие осложнений этого тяжелого заболевания, считается постоянное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновой помпы. Как известно, именно гипогликемия является барьером к достижению хорошего контроля заболевания. Помповая инсулинотерапия, как наиболее физиологичный и наименее инвазивный метод инсулинотерапии, порой становится единственно возможным путем в лечении пациентов с плохим гликемическим контролем. Одно из секционных заседаний, состоявшихся 7 июня 2011 г. в рамках Всероссийской конференции педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии – здоровью детей», было посвящено внедрению в практику новых лекарственных форм и технологий. В своем выступлении научный сотрудник ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, к. м. н. Д.Н. ЛАПТЕВ рассказал об особенностях и преимуществах применения новой инсулиновой помпы Paradigm Veo, выпускаемой компанией Medtronic.



Инсулиновые помпы – это высокотехнологические устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина. Первую помпу разработал в 1963 г. Арнольд Кадиш (Arnold Kadesh) в лаборатории Whitehall Laboratories города Элкхарта штата Индиана, США. Она была большого размера и носилась на спине. Несмотря на то что изначально помпы предусматривались для научных исследований, они вскоре сумели найти широкое применение в практической сфере. Свою первую модель 502 компания Medtronic выпустила в 1983 г., а уже в 1990 г. число поль-

зователей инсулиновых помп среди американцев, страдающих диабетом, составило более 6,5 тысяч человек. «На сегодняшний день США удерживают пальму первенства по количеству пользователей инсулиновых помп. Россия пока по данной позиции занимает одно из последних мест, хотя уже намечалась тенденция к росту числа пользователей, которых сейчас насчитывается более 6 тыс. человек. Причем большая часть из них – 4200 – применяют инсулиновые помпы фирмы Medtronic», – отметил Д.Н. Лаптев.

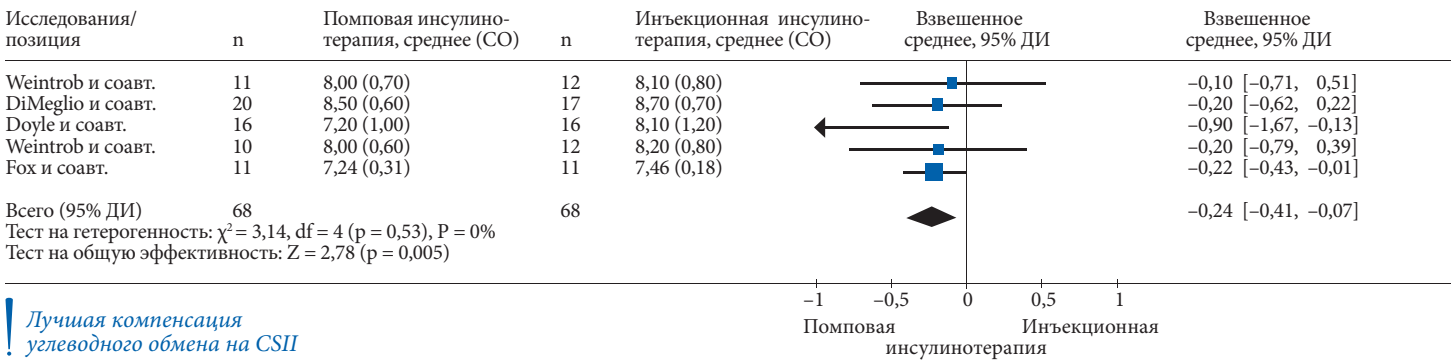
В 2007 г. был представлен первый консенсус по помповой инсулино-

¹ Phillip M., Battelino T., Rodriguez H., Danne T., Kaufman F.; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 6. P. 1653–1662.



«Достижения эндокринологов – здоровью детей»

Метаанализ рандомизированных клинических исследований. Возраст пациентов – от 1,7 до 21 года



! Лучшая компенсация углеводного обмена на CSII

Рис. 1. Эффективность компенсации углеводного обмена при использовании помповой инсулинотерапии*

* Pańkowska E., Błazik M., Dziechciarz P., Szybowska A., Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // *Pediatr. Diabetes*. 2009. Vol. 10. № 1. P. 52–58.

терапии, поддержанный основными диабетическими организациями, в котором подчеркивается, что постоянная подкожная инфузия инсулина с помощью помпы является наиболее физиологичным из ныне доступных методов введения инсулина. Авторы консенсуса выделили следующие основные преимущества помповой инсулинотерапии¹.

- Лучшая компенсация углеводного обмена.
- Снижение частоты гипогликемий.
- Гибкий режим подачи инсулина:
 - базальный инсулин;
 - различные базальные профили;
 - временная базальная скорость;
 - болюсная доза, болюсный калькулятор, различные коэффициенты чувствительности и углеводные коэффициенты в течение суток.
- Простота введения инсулина.
- Возможность подачи малых доз инсулина.
- Уменьшение количества инъекций.
- Лучше качество жизни.

Современный дизайн прибора, а также улучшение качества жизни при применении помповой инсу-

линотерапии² мотивируют плохо компенсированных на инъекционной инсулинотерапии детей и подростков к самоконтролю, учету питания и дополнительной коррекции вводимого инсулина для улучшения показателей углеводного обмена при сахарном диабете. Д.Н. Лаптев ознакомил участников сессии с результатами опубликованного в 2009 г. метаанализа рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность помповой и традиционной инсулинотерапии. Возраст пациентов, включенных в исследования, составил от 1,7 до 21 года, то есть в них участвовали дети, подростки и молодые люди с диабетом. «Согласно результатам метаанализа, при применении помповой инсулинотерапии снижение уровня гликированного гемоглобина, по сравнению с традиционной инсулинотерапией, составило -0,24%. Учитывая характер исследования, это достоверный, весомый результат», – констатировал докладчик (рис. 1). Докладчик также привел результаты исследований, свидетельствующих об улучшении гликемического контроля, снижении количества гипогликемических состояний, снижении ва-

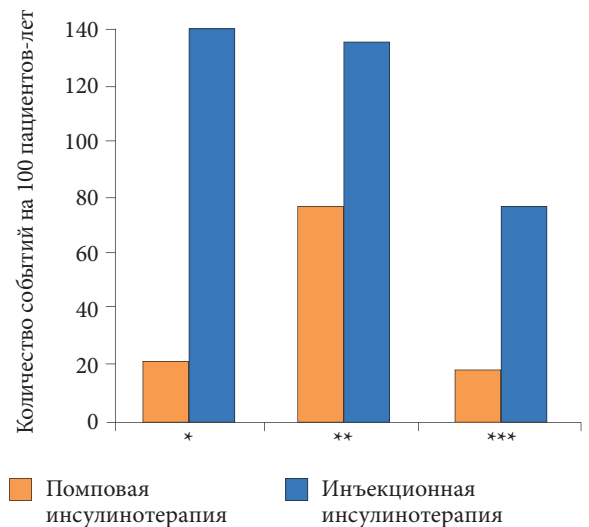


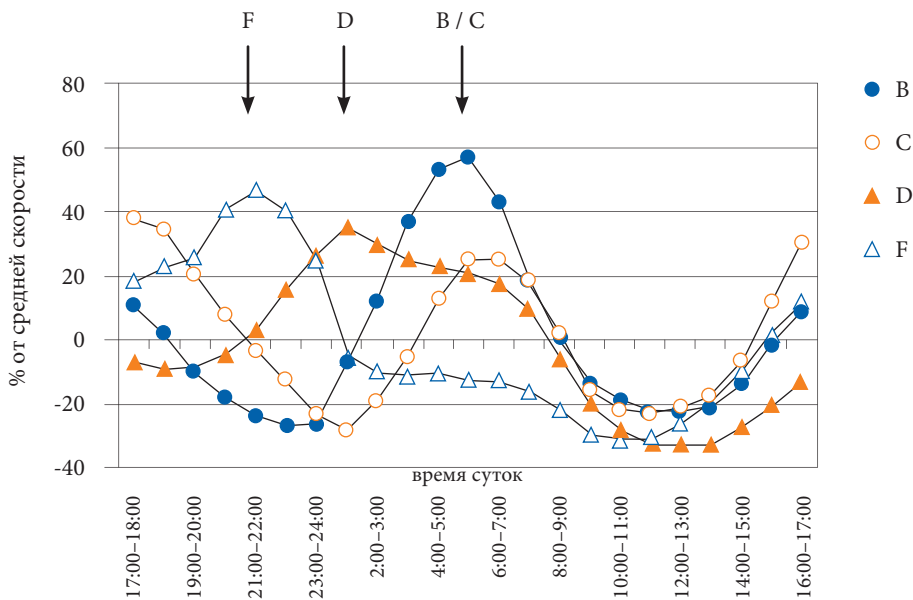
Рис. 2. Снижение частоты гипогликемических состояний у детей на помповой инсулинотерапии в сравнении с традиционной, по данным РКИ

* Bode B.W., Steed R.D., Davidson P.C. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 1996. Vol. 19. № 4. P. 324–327.

** Boland E.A., Grey M., Oesterle A., Fredrickson L., Tamborlane W.V. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 11. P. 1779–1784.

*** Rudolph J.W., Hirsch I.B. Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 401–405.

² Pańkowska E., Błazik M., Dziechciarz P., Szybowska A., Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // *Pediatr. Diabetes*. 2009. Vol. 10. № 1. P. 52–58.



B и C – 708 и 83 пациента; средний возраст 13,9 и 14,9 лет соответственно (пубертат и постпубертат).
 D – 152 пациента; средний возраст 12,4 лет (пубертат).
 F – 117 пациентов; средний возраст 8,9 лет (препубертат).

Рис. 3. Обоснование необходимости базальной скорости*

* Holterhus P.M., Odendahl R., Oesingmann S., Lepler R., Wagner V., Hiort O., Holl R.; German/Austrian DPV Initiative; German Pediatric CSII Working Group. Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 3. P. 568–573.

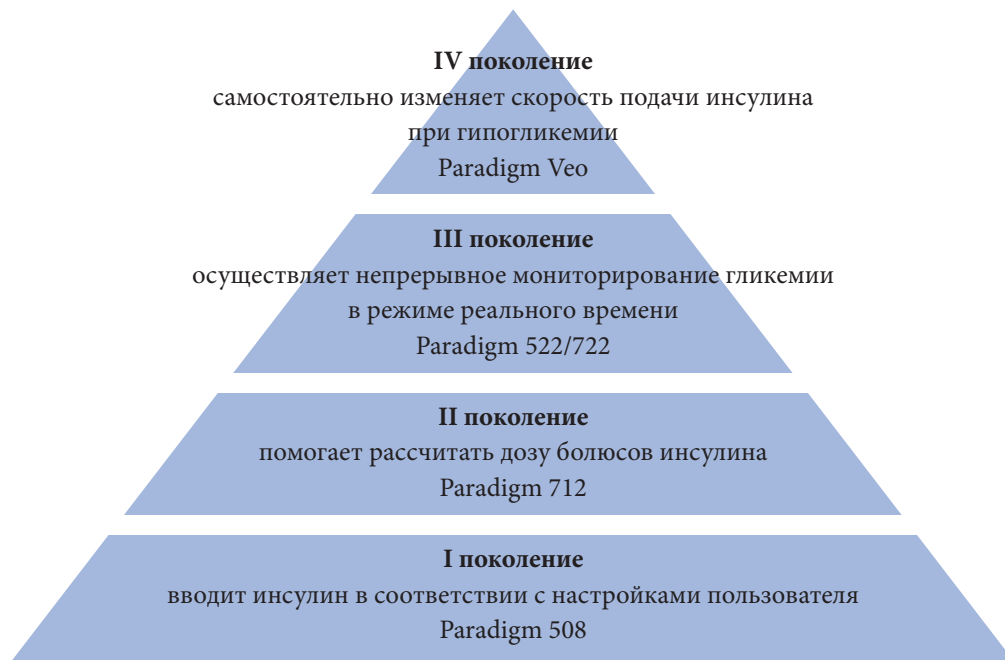


Рис. 4. Поколения инсулиновых помп

риабельности гликемии и улучшения качества жизни детей при применении помповой инсулинотерапии по сравнению с инъекционной (рис. 2). Кроме того, следует учитывать разную потребность в базальном инсулине в течение дня у пациентов разных возрастных групп (рис. 3).

По словам Д.Н. Лаптева, производителя инсулиновых помп ставят своей целью достигнуть полной автоматической регуляции подачи инсулина, чтобы исключить пациента как звено из замкнутого контура регуляции гликемии (closed-loop system). Что представляет собой замкнутая система регуляции? После введения инсулина осуществляется автоматическое мониторирование гликемии, на основании полученных данных производится коррекция дозы инсулина, и в соответствии со скорректированной дозой вводится инсулин. На сегодняшний день вопрос автоматической титрации дозы инсулина до конца не решен и находится в стадии разработки.

Инсулиновые помпы, представленные в настоящее время на фармацевтическом рынке, можно условно разделить на несколько поколений (рис. 4). К первому поколению относятся помпы, которые просто вводят инсулин в соответствии с настройками пользователя, например, Paradigm 508. Инсулиновые помпы второго поколения, такие как Paradigm 712, помогают рассчитывать дозу болюсов инсулина. Инсулиновые помпы третьего поколения осуществляют непрерывное мониторирование гликемии в режиме реального времени. Примером тому могут служить помпы Paradigm 522/722. Paradigm Veo – помпа четвертого поколения – самостоятельно изменяет скорость подачи инсулина при гипогликемии.

Ключевыми особенностями новой помпы Paradigm Veo являются: подача инсулина в болюсном режиме с шагом 0,025 ЕД; базальный режим введения инсулина с шагом 0,025 ЕД; работа сенсора продлена до 6 дней; наличие улучшенного ал-

Система MiniMed Paradigm[®] Veo[™]

Новая эра в лечении сахарного диабета



Первая инсулиновая помпа с функцией непрерывного мониторингования уровня гликемии, автоматически прекращающая подачу инсулина при низком уровне сахара крови

Узнай больше по телефону горячей линии 8-800-200-76-36

www.medtronic-diabetes.ru



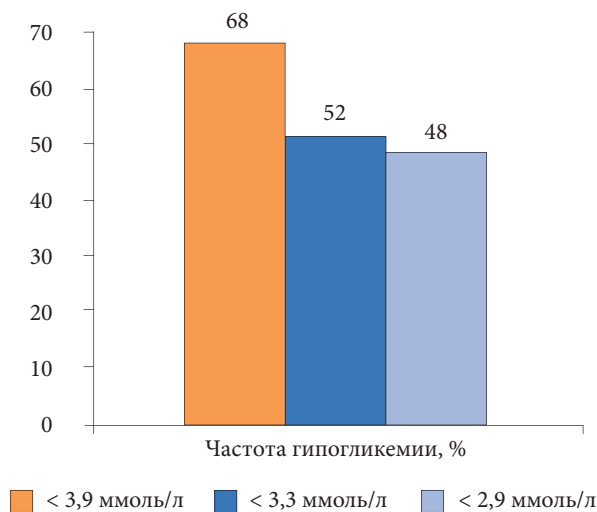


Рис. 5. Частота ночных гипогликемий у детей и подростков, по данным пилотного исследования режима непрерывного мониторинга гликемии*

* Ahmet A., Dagenais S., Barrowman N.J., Collins C.J., Lawson M.L. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring // J. Pediatr. 2011. Mar. 15. [Epub ahead of print].

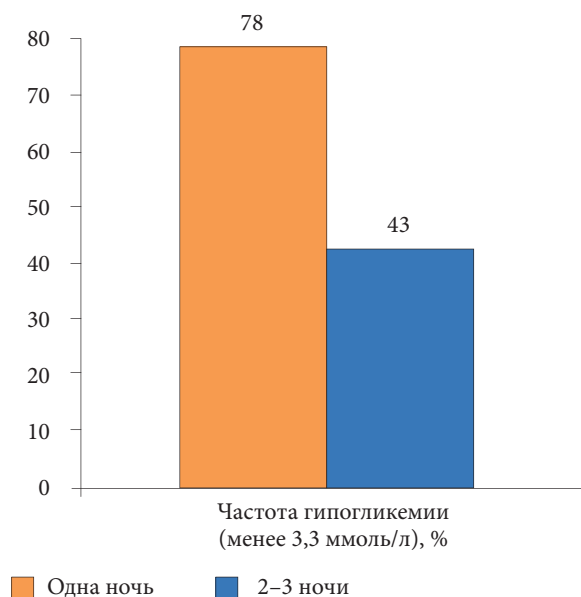


Рис. 6. Частота ночных гипогликемий у детей до 12 лет, по данным системы непрерывного мониторинга гликемии*

* Amin R., Ross K., Acerini C.L., Edge J.A., Warner J., Dunger D.B. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 662-667.

горитма сенсора; возможность автоматического отключения помпы при низком уровне гликемии. Докладчик детально остановился на характеристике каждой из особенностей новой помпы Paradigm Veo. По его мнению, подача инсулина в болюсном режиме с шагом 0,025 ЕД может быть полезна для маленьких детей с небольшой болюсной дозой. Кроме того, эта функция предполагает более гибкий режим питания с возможностью введения инсулина на десятые доли ХЕ при невысоком углеводном коэффициенте, таким образом позволяя более точно подбирать дозу инсулинотерапии. Базальный режим введения инсулина с шагом 0,025 ЕД подходит для более точной настройки базального профиля, более точного дозирования. Подобный режим введения может быть также полезен для маленьких детей с невысокой суточной потребностью в базальном инсулине. Помпа IV поколения отличается от дозаторов III поколения еще и более длительной работой сенсора: его работа продлена с 3 дней до 6 дней. Результаты исследования показали, что увеличение длительности работы сенсора не отразилось на качестве показателей. Было доказано, что точность сенсора стабильна в течение всех 6 дней использования, как и то, что точность в гипогликемическом диапазоне сохраняется устойчивой в течение всего времени его функционирования. А благодаря новому алгоритму работы сенсора значительно улучшена его гипогликемическая чувствительность. «Иногда пользователи дозаторов третьего поколения жаловались, что при низком уровне сахара имели место расхождения в показателях глюкометра и помпы. В новой помпе Paradigm Veo производитель улучшил алгоритм сенсора. Это привело к улучшению чувствительности в гипогликемическом диапазоне, что составило 18% абсолютно и 29% относительного улучшения», – уточнил Д.Н. Лаптев. Еще одним важным существенным преимуществом новой помпы является воз-

можность автоматического отключения подачи инсулина при снижении показателя сахара крови ниже нормы. Как заметил докладчик, гипогликемия является своеобразным барьером к достижению хорошего контроля заболевания, значимость частоты гипогликемических эпизодов у детей и подростков до конца не оценена. Он представил результаты исследования частоты ночных гипогликемий у детей и подростков, по данным CGMS, которые наблюдались в течение 3 суток. Согласно данным пилотного исследования, у 48% пациентов в одну из трех ночей уровень сахара составил < 2,9 ммоль/л, а у 70% составил < 3,9 ммоль/л. При этом только 23% гипогликемий были зафиксированы глюкометром (рис. 5). Как показали данные другого исследования, в котором участвовали дети до 12 лет, 80% детей имели по одному ночному случаю гипогликемии, при этом 91% ночных гипогликемий у детей этого возраста протекали бессимптомно (рис. 6). Вот почему автоматическая остановка подачи инсулина при низком уровне глюкозы является важным достоинством новой помпы. Как же работает данная функция? Она может настраиваться пользователем как на режим включения, так и выключения. Диапазон низкого уровня глюкозы определяется от 2,2 ммоль/л до 6,1 ммоль/л. Введение инсулина останавливается на 2 часа после определения низкого уровня глюкозы крови, и если он остается низким в течение 4 часов после остановки подачи инсулина, помпа автоматически повторно остановит подачу инсулина. При этом все остальные функции сенсора и предупреждения остаются в рабочем состоянии. Таким образом, инсулинотерапия с помощью новой помпы Paradigm Veo с функцией остановки подачи инсулина при гипогликемии является эффективным методом лечения пациентов с плохим уровнем гликемического контроля и частыми гипогликемиями и может быть рекомендована детям и подросткам, страдающим сахарным диабетом. ☺



Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

8 сентября 2011 года, Калуга

VI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

Выставка
в рамках
каждого
форума

29–30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20–21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23–25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы
- Бактериальные и вирусные инфекции
- Артериальные и венозные тромбозы
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний

Оргкомитет:

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

Дирекция выставки:

НП «Дирекция Национального конгресса терапевтов»
 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
 телефон: (495) 786-25-57
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ФАРМАТЕКА

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**



Современный взгляд на лечение детей с эндокринными патологиями

В последние годы детская эндокринология продвинулась далеко вперед. В практическое здравоохранение пришли новые эффективные и высокоточные технологии диагностики и лечения сахарного диабета, нарушений роста у детей, болезней щитовидной железы. Немаловажную роль в том сыграла деятельность первой отечественной детской эндокринологической клиники ЭНЦ РАМН, 50-летию которой была посвящена Всероссийская конференция педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии – здоровью детей». В рамках конференции, состоявшейся 6–7 июня 2011 г. в Москве, были рассмотрены основные аспекты международного консенсуса по лечению сахарного диабета детей и подростков, обсуждались инновационные подходы к контролю сахарного диабета 1 типа, неиммунные формы сахарного диабета, пятилетний опыт скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН), проводился клинический разбор случаев заболеваний щитовидной железы. Своими знаниями по данным проблемам поделились ведущие специалисты ЭНЦ РАМН Минздравсоцразвития РФ, а также зарубежные эксперты из США, Германии, Бельгии.

Эндокринологический научный центр на сегодняшний день является уникальным научно-исследовательским, клиническим и педагогическим комплексом эндокринологического профиля в России и странах СНГ. Поскольку конференция была посвящена 50-летию Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, профессор В.А. ПЕТЕРКОВА (директор Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, главный внештатный детский эндокринолог МЗ и СЗ РФ, д. м. н.) в своем докладе «Детская эндокринология на современном этапе – успехи, задачи, перспективы» уделила большое внимание основным этапам развития Эндокринологического научного центра и созданной на его базе первой детской эндокринологической клиники. Исторической датой основания ЭНЦ считается 1922 г., когда по инициативе основоположника отечественной

эндокринологии профессора В.Д. Шервинского был образован Институт органопрепаратов и органотерапии, позднее реорганизованный в Государственный институт экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР. В 1940 г., когда ГИЭЭ был переименован во Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии, в его структуре появились первые педиатрические койки, а в 1961-м было открыто первое детское эндокринологическое отделение на 20 коек. К тому времени институт получил новое название – Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭиХГ) – и вошел в структуру Академии медицинских наук. В 1988 г. организованный на базе ИЭЭиХГ Всесоюзный эндокринологический научный центр АМН СССР (впоследствии Эндокринологический научный центр РАМН) возгла-

вил академик И.И. Дедов. С этого момента, по словам профессора В.А. Петерковой, начался новый этап развития ЭНЦ. В его структуре были впервые образованы несколько институтов: Институт диабета, Институт клинической эндокринологии, Институт экспериментальной эндокринологии. «29 марта 2002 г. был организован Институт детской эндокринологии. Мы считаем: это, безусловно, заслуга Ивана Ивановича Дедова. Институт был создан благодаря тому, что детская эндокринология продемонстрировала большие возможности в научном и клиническом плане», – уточнила докладчик. За период с 1961 г. по детской эндокринологии были защищены 13 докторских диссертаций и 101 кандидатская диссертация. На сегодняшний день в состав НИИ детской эндокринологии входят: отделение сахарного диабета (зав. Т.А. Кураева, д. м. н.), отделение



«Достижения эндокринологии – здоровью детей»

тиреологии, репродуктивного и соматического развития (Т.Ю. Ширяева, к. м. н.), отделение опухолей эндокринной системы (М.А. Карева, к. м. н.), отделение наследственных эндокринопатий (А.Н. Тюльпаков, д. м. н.) и центр роста (Г.В. Нагаева, к. м. н.). Ежегодно в Институте детской эндокринологии, рассчитанном на 45 коек, стационарное обследование проходят 1200–1500 детей, порядка 5000 маленьких пациентов получают амбулаторно-поликлиническую помощь.

«Мы работаем по стандартам высокотехнологичной медицинской и специализированной эндокринологической помощи и стараемся госпитализировать детей из разных регионов. При этом 71% госпитализированных пациентов составляют жители российских регионов, 19% – Московской области и только 9% – Москвы», – констатировала профессор В.А. Петеркова. Если же проанализировать структуру эндокринных заболеваний, с которыми обращаются в детскую эндокринологическую клинику, то значительная их доля приходится на сахарный диабет (40%), патологии мозга (18,2%) и нарушения полового развития (14,9%). Сейчас для НИИ детской эндокринологии строится новое здание. Это будет большая клиника со стациона-

интернет-библиотекой, залом телемедицины, пансионатом. Этот современный комплекс планируется открыть в 2013 г. Специалисты Института детской эндокринологии всегда находятся в курсе самых передовых методов борьбы с диабетом, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями роста, ожирением и другими эндокринными патологиями у детей и подростков, проводят большую научно-исследовательскую работу. Главная цель – обеспечить оптимальное физическое и половое развитие детей и подростков при различных заболеваниях эндокринной системы у детей.

Для достижения этой цели проводится большая работа по созданию национальных регистров эндокринных заболеваний у детей. Созданы регистры СД 1 типа у детей, соматотропной недостаточности, гипотиреоза, врожденной дисфункции коры надпочечников. Большое значение придается скринингу и профилактике эндокринных заболеваний.

С развитием молекулярной генетики изменились представления об эндокринных заболеваниях. «Важным научным достижением являются знания о молекулярно-генетических основах клинических проявлений и течения эндокринных заболеваний у детей.



Профессор В.А. Петеркова, директор Института детской эндокринологии ЭНЦ РАМН

тических маркеров. Сейчас известно более 400 эндокринных заболеваний, у которых есть доказанный молекулярно-генетический маркер», – отметила докладчик. С помощью молекулярно-генетических методов в институте изучаются вопросы ранней диагностики и лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной системы, соматотропной недостаточности, нарушений полового развития, тиреоидной патологии. Немалое внимание уделяется фармакогенетике и фармакокинетике эндокринных заболеваний. Сейчас эндокринология находится на молекулярно-генетическом этапе своего развития, пройдя клинический, лабораторный и гормональный этапы. По какому пути она пойдет дальше? Возможно, следующими этапами станут клеточная терапия, иммунотерапия, генотерапия. Как заметила профессор В.А. Петеркова, в детской эндокринологии имеется реальный опыт использования генотерапии. В центре сейчас работает лаборатория генетики, что дает возможность определять индивидуальный риск развития СД 1 типа, особенно в группах повышен-

Сейчас для НИИ детской эндокринологии строится новое здание. Это будет большая клиника со стационаром на 200 коек, консультативно-диагностическим отделением на 300 посещений в смену, учебными кафедрами, конгресс-центром, интернет-библиотекой, залом телемедицины, пансионатом. Этот современный комплекс планируется открыть в 2013 г.

ром на 200 коек, консультативно-диагностическим отделением на 300 посещений в смену, учебными кафедрами, конгресс-центром,

Наш подход к диагностике и лечению учитывает полиморфизм клинических симптомов, их различия и зависимость от различных гене-



Линда Фишер, президент Международного общества по диабету у детей и подростков (ISPAD)

ного риска, например, в семьях, где один из родителей или ребенок болен диабетом. Это позволяет на качественно новой основе планировать семью, реально определять риск развития сахарного диабета в различных этнических группах. В связи с этим, по решению академика И.И. Дедова, в стране будут созданы несколько генетических центров для оказания генетической консультации больным сахарным диабетом. Молекулярно-генетические исследования также открывают перспективу прогнозирования развития поздних осложнений сахарного диабета. Особенно это актуально для СД 2 типа, который неуклонно «молодеет» и носит наследственный характер. Уже существует ряд исследований, подтверждающих, что частота осложнений у людей, заболевших СД 2 типа в детском или подростковом возрасте, в несколько раз выше, чем у больных СД 1 типа. Обеспокоенность медицинского сообщества вызывает и то, с какой скоростью во всем мире растет количество детей, страдающих ожирением. Ожирение – это мульти-системное заболевание, которому,

в том числе, сопутствует сахарный диабет. Согласно данным, представленным в докладе «Здоровье в Европейском Союзе», 20% детей и подростков имеют избыточную массу тела, 10% страдают ожирением. В России официальная статистика дает не столь значимые показатели – заболеваемость ожирением составляет 436,9 на 10 тыс. детского населения, реальные же цифры, безусловно, гораздо выше. Вот почему так важно выявлять ожирение на самой ранней стадии, чтобы не дать развиваться тяжелой патологии. Именно поэтому программа профилактики ожирения и СД 2 типа должна проводиться начиная с детского возраста и включать определение групп риска, пропаганду здорового образа жизни среди населения и в конкретных семьях, своевременное выявление заболевания, привлечение к решению проблемы структур власти и представителей широкой общественности.

Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) является главным ориентиром в лечении больных сахарным диабетом, так как по этому показателю можно оценить уровень компенсации гликемии, эффективность лечения, риск развития осложнений. Экспертный совет Международного общества по диабету у детей и подростков (ISPAD) считает оптимальным уровень гликированного гемоглобина 7,5% и ниже. Президент ISPAD Линда ФИШЕР (Лос-Анджелес, США) познакомил участников конференции с некоторыми положениями руководства по ведению СД у детей и подростков, разработанного членами данной организации. «Изначально ISPAD создавался для развитых стран, но его целью было также представить наиболее актуальные тенденции и способы ведения пациентов также и для стран развивающихся», – уточнила докладчик.

Что является одной из важнейших задач для практикующего педиатра-эндокринолога в лече-

нии пациента с сахарным диабетом? Безусловно, это снижение частоты гипогликемических эпизодов, которые препятствуют достижению хорошего контроля заболевания. Вот почему становится понятной необходимость тщательного контроля гликемии. «Наш консенсус рекомендует проводить мониторинг гликемии шесть раз плюс один раз в сутки. Целью такого мониторинга является своевременная коррекция возможных гипогликемий и чрезмерно высоких уровней сахара крови», – констатировала Линда Фишер. Если же сравнивать эффективность традиционной инсулинотерапии с помповой, то достоверно доказано: лучший уровень гликированного гемоглобина достигается у пациентов на помповой инсулинотерапии. Но даже при одинаковых показателях гликированного гемоглобина у тех, кто применяет помповую терапию, и тех, кто находится на традиционной инсулинотерапии, в первом случае осложнений меньше. В этой связи использование у детей и подростков инсулиновых помп является на сегодняшний день наиболее совершенным видом инсулинотерапии.

Большое внимание следует уделять обучению детей и подростков с диабетом. «Рекомендовано создавать междисциплинарную группу терапии, в которой помимо специалистов по сахарному диабету, сопутствующим хроническим заболеваниям, лечебному питанию, обучению и психологической помощи должны участвовать сам пациент и его семья. При этом семья должна быть вовлечена в работу данной группы с начала постановки диагноза. Цель работы группы терапии сахарного диабета заключается в обеспечении экспертного практического руководства и тренировки навыков, что подразумевает постоянное обучение пациентов, самые современные рекомендации по ведению инсулинотерапии, повседневный мониторинг гликемии, оказание



«Достижения эндокринологии – здоровью детей»

психологической поддержки семье. Рекомендовано также проводить мониторинг сопутствующих заболеваний. Кроме того, мы считаем, что нужно информировать пациентов о проводимых исследованиях и последних научных достижениях в области лечения СД», – подчеркнула Линда Фишер, завершая выступление.

Одной из частых причин обращения пациентов в Институт детской эндокринологии является задержка роста. Как заметила в своем выступлении профессор Н.Н. ВОЛЕВОДЗ (заместитель директора Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, д. м. н.), задержка роста – синдром, объединяющий генетически различные заболевания, из которых наиболее встречающимся является СТГ-дефицит. С внедрением в клиническую практику рекомбинантных препаратов гормона роста появилась реальная возможность полноценной медицинской реабилитации больных с СТГ-дефицитом. Профессор Н.Н. Волеводз представила результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования, проведенного в 2010–2011 гг. в Институте детской эндокринологии, Башкирском государственном медицинском институте и Саратовском медицинском университете. Цель исследования заключалась в определении эффективности и безопасности терапии препаратом Растан у детей с дефицитом гормона роста. В исследование были включены 42 пациента с идиопатическим дефицитом гормона роста в возрасте от 4 до 12 лет. Исследование состояло из нескольких этапов. Критерии оценки терапии включали скорость роста, динамику SDS-роста, ИРФ-1, регистрацию и анализ нежелательных явлений. «Оценка безопасности применения разных форм препарата не выявила серьезных нежелательных явлений, имеющих обоснованную причинно-следственную связь с проводимой терапией», –

констатировала докладчик. В ходе непрерывного 12-месячного применения препарат Растан в виде раствора для подкожного введения продемонстрировал стабильный терапевтический эффект – абсолютная прибавка в росте составила в среднем 8,7 см.

К.М. КАРЕВА (зав. отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, к. м. н.) акцентировала внимание участников конференции на медикаментозной терапии преждевременного полового развития. Цель терапии – добиться регресса вторичных половых признаков, подавить агрессивность поведения и ускорение темпов костного созревания, улучшить ростовой прогноз. «Долгое время мы имели в своем распоряжении лишь один препарат – аналог Гн-РГ – Диферелин. В 2010 г. для лечения преждевременного полового развития у детей появился препарат Люкрин». Основываясь на результатах лечения пациентов аналогами Гн-РГ в течение 1–2 лет, докладчик отметила их эффективность в значительном замедлении развития вторичных половых признаков и увеличении роста у пациентов.

Н.А. СТРЕБКОВА (ФГУ ЭНЦ РАМН, к. м. н.) познакомила слушателей с преимуществами сублингвальной формы Минирин для лечения центрального несахарного диабета у детей. К ним относятся: высокая биодоступность препарата, хорошая растворимость во рту, благодаря чему не требуется прием жидкости, исключительное удобство для детей и пациентов в тяжелом состоянии. Опыт применения сублингвальных таблеток в Институте детской эндокринологии показал, что для стартовой терапии необходимо применять 60 мкг 2–3 раза в день с дальнейшей коррекцией дозы, при первичном ночном энурезе рекомендуемая начальная доза составляет 120 мкг на ночь. Побочные эффекты отсутствовали.

Программа конференции включала выступления, касающиеся нового подхода к анализу гликемического профиля для улучшения контроля СД у детей и подростков, MODY-диабета, случаев миелиомы надпочечника у детей, синдрома Аллана – Херндона – Дадли, сложных случаев диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита, тиреоидной автономии у детей и другие. На конференцию

Рекомендовано создавать междисциплинарную группу терапии, в которой помимо специалистов по сахарному диабету, сопутствующим хроническим заболеваниям, лечебному питанию, обучению и психологической помощи должны участвовать сам пациент и его семья. Причем семья должна быть вовлечена в работу данной группы с начала постановки диагноза.

Несахарный диабет – тяжелое заболевание, имеющее в своей основе дефект синтеза, секреции или действия аргинин-вазопрессина, что приводит к утрате способности почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу.

приехали детские эндокринологи из многих регионов России, а также из Украины, США, Бельгии, Германии, чтобы поделиться опытом и наметить основные направления дальнейшей работы.

Подготовила С. Евстафьева

эндокринология



Литература

**А.В. ДАВЫДОВА, С.Н. КАЗАНЦЕВА,
Н.В. АЛЕКСЕЙЧИКОВА, М.Е. ГОРЯШИНА,
С.А. ХИСАМОВА, А.В. ЗАСЛАВСКАЯ,
А.В. ВОЛОШИН**

**Опыт использования комбинированного
сахароснижающего препарата Глимекомб®
в лечении больных сахарным диабетом
2 типа в амбулаторно-поликлинической
практике**

1. *Blonde L.* State of diabetes care in the United States // *Am. J. Manag. Care.* 2007. Vol. 13. Suppl. 2. P. S36–40.
2. *Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M., Masoudi F.A., Goyal A., Xiao L., Jones P.G., Fiske S., Spertus J.A.* Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 5. P. 438–446.
3. *Williams I.L., Noronha B., Zaman A.G.* The management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. Vol. 3. № 5. P. 319–324.
4. *Аметов А.С.* Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // *Проблемы эндокринологии.* 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.
5. 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.
6. *Бирюкова Е.В.* Препараты сульфонилмочевины в современной клинической практике // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2009. № 6. С. 12–17.
7. *Кондратьева Л.В., Исакова М.Р.* Пути коррекции патогенетических звеньев при сахарном диабете 2 типа: препараты сульфонилмочевины и бигуаниды // *РМЖ.* 2007. Т. 15. № 22. С. 1630–1635.
8. *Mari A., Nielsen L.L., Nanayakkara N., DeFronzo R.A., Ferrannini E., Halseth A.* Mathematical modeling shows exenatide improved beta-cell function in patients with type 2 diabetes treated with metformin or metformin and a sulphonylurea // *Horm. Metab. Res.* 2006. Vol. 38. № 12. P. 838–844.
9. *Rachman J., Payne M.J., Levy J.C., Barrow B.A., Holman R.R., Turner R.C.* Changes in amylin and amylin-like peptide concentrations and beta-cell function in response to sulphonylurea or insulin therapy in NIDDM // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 5. P. 810–816.
10. *Кононенко И.В., Смирнова О.М.* Комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами в лечении сахарного диабета 2 типа // *Лечащий врач.* 2007. № 2. С. 28–33.
11. *Cohen A., Horton E.S.* Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 4. P. 905–917.
12. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.

**И.В. МИСНИКОВА, А.В. ДРЕВАЛЬ, И.А. БАРСУКОВ,
И.В. ТРИГОЛОСОВА**

**Перспективы медикаментозной профилактики
сахарного диабета 2 типа**

1. IDF Diabetes Atlas. 4th edition. International Diabetes Federation, 2009 // www.diabetesatlas.org.
2. IDF Diabetes Atlas. 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006 // www.diabetesatlas.org.
3. *Joslin E.* The prevention of diabetes mellitus // *JAMA.* 1921. Vol. 76. № 2. P. 79–84.
4. *Демидова Т.Ю., Галиева О.Р.* Профилактика и управление пре-диабетическими нарушениями углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм.* 2007. Т. 13. № 4. С. 19–24.
5. *Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M.; Finnish Diabetes Prevention Study Group.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 18. P. 1343–1350.
6. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. (Publication no. WHO/NCD/NCS/99.2). Geneva: World Health Organization, 1999. 46 p.
7. Computer program for IVGTT data processing by new method // www.diabet.ru/ivgtt/ivgtt_en.htm.
8. *DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group.* Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. № 3. P. 397–405.
9. *Qiao Q., Lindström J., Valle T.T., Tuomilehto J.* Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia // *Diabet Med.* 2003. Vol. 20. № 12. P. 1027–1033.
10. *Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M.; STOP-NIDDM Trial Research Group.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial // *JAMA.* 2003. Vol. 290. № 4. P. 486–494.
11. *Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.; Diabetes Prevention Program Research Group.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
12. *Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F., Christophi C.A., Hoffman H.J., Brenneman A.T., Brown-Friday J.O., Goldberg R., Venditti E., Nathan D.M. Diabetes Prevention Program Research Group.* 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9702. P. 1677–1686.

Э.А. ВОЙЧИК

**Терапия, основанная на инкретинах.
Опыт применения Галвус и Галвус Мет
в российской клинической практике:
предварительные данные**

1. *Шестакова М.В., Зилов А.В.* Выбор оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в дебюте заболевания // *Consilium medicum.* 2010. Т. 12. № 12. С. 5–10.



Литература

2. 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.
3. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *JAMA*. 1999. Vol. 281. № 21. P. 2005–2012.
4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
5. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
7. Abraira C., Duckworth W.C., Moritz T.; VADT Group. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 2. P. 150–156.
8. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G., Handelsman Y., Horton E.S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E.S., Schwartz S.S. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 6. P. 540–559.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. Практическое руководство для врачей. М.: Диалект, 2010. 91 с.
10. Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S., Hilsted L.M., Hughes T.E., Michelsen B.K., Holst J.J. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 8. P. 3717–3723.
11. Holst J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. Suppl. 3. P. 14–12.
12. Drucker D.J. The biology of incretin hormones // *Cell Metab.* 2006. Vol. 3. № 3. P. 153–165.
13. Дедов И.И. Новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2009. Спецвыпуск. С. 1–3.
14. Халимов Ю.Ш. Вилдаглиптин: место в терапии сахарного диабета // *Сахарный диабет*. 2010. Т. 48. № 3. С. 92–97.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // *Сахарный диабет*. 2011. Т. 50. № 1. С. 95–107.
16. He Y.L., Wang Y., Bullock J.M., Deacon C.F., Holst J.J., Dunning B.E., Ligueros-Saylan M., Foley J.E. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. № 5. P. 633–641.
17. Vildagliptine. Summary of clinical efficacy. Tables 2-1.5d1,2-1.5d3. Novartis Pharmaceuticals, 2007.
18. Халимов Ю.Ш., Ефимова А.А., Карнова И.А. Место ингибиторов ДПП-4 в современной диабетологической практике // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет»*. Апрель 2011. С. 34–42.
19. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. № 9. P. 955–961.
20. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S., Mills D., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 2. P. 217–223.
21. Vildagliptin. Summary of clinical safety. Table 4-1g. Novartis Pharmaceuticals, 2007.
22. Foley I., Hoffmann P., Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Kothny W. Lack of vildagliptin effects on immune system (abstract 773) // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. Suppl. 1. P. S304–S305.
23. Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Dickinson S., Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis (abstract 769) // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. Suppl. 1. P. S303.
24. Kothny W., Schweizer A., Dickinson S., Ligueros-Saylan M. Hepatic safety profile of vildagliptine, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes (abstract 764) // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. Suppl. 1. P. S301.
25. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 4. P. 890–895.
26. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A., Ebeling P., Gudbjörnsdottir S., Camisasca R.P., Couturier A., Baron M.A. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 11. P. 1047–1056.
27. Matikainen N., Mänttari S., Schweizer A., Ulvestad A., Mills D., Dunning B.E., Foley J.E., Taskinen M.R. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 9. P. 2049–2057.
28. Hinke S.A., Kühn-Wache K., Hoffmann T., Pederson R.A., McIntosh C.H., Demuth H.U. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 291. № 5. P. 1302–1308.
29. Dunning B.E., Ligueros-Saylan M., D'Alessio D.A. et al. Differential effects of DPP-4 inhibition on incretin hormone levels in drug-naïve and metformin-treated patients with type 2 diabetes (abstract 0174) // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. Suppl. 1. P. 110–111.
30. Halimi S., Schweizer A., Minic B., Foley J., Dejager S. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. Vol. 4. № 3. P. 481–492.
31. Vildagliptine. Summary of clinical efficacy. Tables 2-1.5e5. Novartis Pharmaceuticals, 2007.
32. Bosi E. et al. Improved Blood Pressure (BP) lowering in hypertensive patients (pts) with type 2 diabetes (T2DM) with vildagliptin combined



Литература

with metformin compared with metformin alone // Presented at 67th ADA Annual Meeting; June 22–26, 2007; Chicago, IL. Poster 2165-PO.

Т.Ю. ДЕМИДОВА

Эффективность и обоснованность применения ингибиторов ДПП-4 в комбинации с инсулинотерапией

1. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. № 1. P. 3–19.
2. Retnakaran R., Drucker D.J. Intensive insulin therapy in newly-diagnosed type 2 diabetes // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9626. P. 1725–1726.
3. Farilla L., Hui H., Bertolotto C., Kang E., Bulotta A., Di Mario U., Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats // *Endocrinology*. 2002. Vol. 143. № 11. P. 4397–4408.
4. Drucker D.J. The role of gut hormones in glucose homeostasis // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. № 1. P. 24–32.
5. Nauck M.A., Vilsbøll T., Gallwitz B., Garber A., Madsbad S. Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. Suppl. 2. P. S223–231.
6. Brunzell J.D., Robertson R.P., Lerner R.L., Hazzard W.R., Ensink J.W., Bierman E.L., Porte D. Jr. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976. Vol. 42. № 2. P. 222–229.
7. Ilkova H., Glaser B., Tunçkale A., Bagriçak N., Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 9. P. 1353–1356.
8. Li Y., Xu W., Liao Z., Yao B., Chen X., Huang Z., Hu G., Weng J. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 11. P. 2597–2602.
9. Ryan E.A., Imes S., Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1028–1032.
10. Weng J., Li Y., Xu W., Shi L., Zhang Q., Zhu D., Hu Y., Zhou Z., Yan X., Tian H., Ran X., Luo Z., Xian J., Yan L., Li F., Zeng L., Chen Y., Yang L., Yan S., Liu J., Li M., Fu Z., Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9626. P. 1753–1760.
11. Retnakaran R., Yakubovich N., Qi Y., Opsteen C., Zinman B. The response to short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 1. P. 65–71.
12. Åhrén B., Pacini G., Foley J.E., Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 8. P. 1936–1940.
13. Højberg P.V., Vilsbøll T., Rabøl R., Knop F.K., Bache M., Krarup T., Holst J.J., Madsbad S. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 2. P. 199–207.
14. Migoya E.M., Miller J., Larson P., Tanen M., Hilliard D., Deacon C., Gutierrez M., Stoch A., Herman G.A., Stein P.P., Holst J.J., Wagner J.A.

Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 activity (Abstract) // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. Suppl. 1. A74.

15. Xu L., Man C.D., Charbonnel B., Meninger G., Davies M.J., Williams-Herman D., Cobelli C., Stein P.P. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 12. P. 1212–1220.
16. Karasik A., Aschner P., Katzeff H., Davies M.J., Stein P.P. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 2. P. 489–496.
17. Åhrén B., Landin-Olsson M., Jansson P.A., Svensson M., Holmes D., Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 5. P. 2078–2084.

О.А. ГЕРАСИМЕНКО

Конечные продукты избыточного гликозилирования как потенциальная мишень «выключения» метаболической памяти

1. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancina G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
4. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Neil H.A., Matthews D.R. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1565–1576.
5. Engerman R.L., Kern T.S. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control // *Diabetes*. 1987. Vol. 36. № 7. P. 808–812.
6. LeRoith D., Fonseca V., Vinik A. Metabolic memory in diabetes – focus on insulin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005. Vol. 21. № 2. P. 85–90.
7. Wright A.D. Metabolic memory in type 1 diabetes // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2009. Vol. 9. № 6. P. 254–257.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
9. Gabbay K.H., Merola L.O., Field R.A. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes // *Science*. 1966. Vol. 151. № 707. P. 209–210.
10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.



Литература

11. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L., Yamagishi S., Matsumura T., Kaneda Y., Yorek M.A., Beebe D., Oates P.J., Hammes H.P., Giardino I., Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage // *Nature*. 2000. Vol. 404. № 6779. P. 787-790.
12. Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 2. P. 410-415.
13. Julius U., Drel V.R., Grässler J., Obrosova I.G. Nitrosylated proteins in monocytes as a new marker of oxidative-nitrosative stress in diabetic subjects with macroangiopathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2009. Vol. 117. № 2. P. 72-77.
14. Kowluru R.A., Kanwar M., Kennedy A. Metabolic memory phenomenon and accumulation of peroxynitrite in retinal capillaries // *Exp. Diabetes Res.* 2007. Vol. 2007. P. 21976.
15. Goldin A., Beckman J.A., Schmidt A.M., Creager M.A. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury // *Circulation*. 2006. Vol. 114. № 6. P. 597-605.
16. Huebschmann A.G., Regensteiner J.G., Vlassara H., Reusch J.E. Diabetes and advanced glycoxidation end products // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1420-1432.
17. Genuth S., Sun W., Cleary P., Sell D.R., Dahms W., Malone J., Sivitz W., Monnier V.M.; DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 11. P. 3103-3111.
18. Yan S.F., Ramasamy R., Naka Y., Schmidt A.M. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond // *Circ. Res.* 2003. Vol. 93. № 12. P. 1159-1169.
19. Basta G., Lazzarini G., Del Turco S., Ratto G.M., Schmidt A.M., De Caterina R. At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. № 7. P. 1401-1407.
20. Willcox B.J., Curb J.D., Rodriguez B.L. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. № 10A. P. 75D-86D.
21. Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hannak D., Neumaier M., Bergfeld R., Giardino I., Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 294-299.
22. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. № 10. P. 1930-1932.
23. Осложнения сахарного диабета: патофизиология и варианты патогенетического лечения. Международная рабочая встреча экспертов. Сентябрь 2008 г., Рим, Италия / Под редакцией П. Дж. Торнелли и П. Кемплера.
24. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1996. Vol. 104. № 4. P. 311-316.
25. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 43. № 2. P. 71-77.
26. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600-605.
27. Chibber R., Chibber S., Kohner E.M. 21st century treatment of diabetic retinopathy // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 2. № 5. P. 623-631.
28. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма 100 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999. № 9. С. 30-32.
29. Han Y., Liu Y., Mi Q., Xie L., Huang Y., Jiang Q., Chen Q., Ferro A., Liu N., Ji Y. Pyridoxine improves platelet nitric oxide synthase dysfunction induced by advanced glycation end products in vitro // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2010. Vol. 80. № 3. P. 168-177.
30. Маркина О.А. Значения лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полинейропатии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2003. № 2. С. 6-9.

Е.В. ДОСКИНА Витальные кардиальные осложнения и проявления акромегалии

1. Holdaway I.M., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly // *Pituitary*. 1999. Vol. 2. № 1. P. 29-41.
2. Swearingen B., Barker F.G. 2nd, Katznelson L., Biller B.M., Grinspoon S., Klibanski A., Moayeri N., Black P.M., Zervas N.T. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 10. P. 3419-3426.
3. Bates A.S., Van't Hoff W., Jones J.M., Claton R.N. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? // *Metabolism*. 1995. 44. Suppl. 1. P. 1-5.
4. Brada M., Ashley S., Ford D., Traish D., Burchell L., Rajan B. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2002. Vol. 57. № 6. P. 713-717.
5. Meyers D.E., Cuneo R.C. Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart // *Mayo Clin. Proc.* 2003. Vol. 78. № 12. P. 1521-1526.
6. Silverman B.L., Friedlander J.R. Is growth hormone good for the heart? // *J. Pediatr.* 1997. Vol. 131. № 1. Suppl. 2. P. S70-74.
7. Volterrani M., Giustina A., Lorusso R., Giordano A. Does growth hormone play a role in chronic heart failure? // *Heart Fail Monit.* 2002. Vol. 3. № 2. P. 60-64.
8. Volterrani M., Giustina A., Manelli F., Cicoira M.A., Lorusso R., Giordano A. Role of growth hormone in chronic heart failure: therapeutic implications // *Ital. Heart J.* 2000. Vol. 1. № 11. P. 732-738.
9. Saccà L., Cittadini A., Fazio S. Growth hormone and the heart // *Endocr. Rev.* 1994. Vol. 15. № 5. P. 555-573.
10. Colao A., Cuocolo A., Marzullo P., Nicolai E., Ferone D., Florimonte L., Salvatore M., Lombardi G. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. № 1. P. 17-23.
11. Аметов А.С., Доскина Е.В. Акромегалия и гигантизм. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 94-111.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

- подписка с любого номера (после оплаты счета вы будете получать журнал с ближайшего номера)
- доставка журнала заказной бандеролью
- лучшая цена (по сравнению с ценой в каталоге «Роспечать»)
- обратная связь с редакцией (вы всегда можете узнать о сроках выхода, доставке и пр., а также оставить свои пожелания относительно содержания журнала)

Чтобы оформить подписку, достаточно оплатить данный счет или позвонить по телефону (495) 234-07-34 доб. 195 и заказать счет по факсу или электронной почте.

ВНИМАНИЕ!!!! В платежном поручении в графе «Назначение платежа» ОБЯЗАТЕЛЬНО указывайте точный почтовый адрес для доставки журнала!

ООО «Медфорум-Медиа»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953	КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»			
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»		БИК Сч. №	044552272 30101810200000000272

СЧЕТ № 2-Э от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакоterapia. Эндокринология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!



GlaxoSmithKline

УВЕРЕННЫЙ ШАГ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ГЕНСУЛИН

Европейский инсулин, соответствующий высокому стандарту качества и произведенный под контролем ГлаксоСмитКляйн

- ГЕНСУЛИН® имеет обширную доказательную базу, подтверждающую его эффективность, безопасность и простоту использования¹⁻⁶.
- ГЕНСУЛИН® успешно используется в 20 странах мира⁷.
- ГЕНСУЛИН® является сопоставимой по клиническим параметрам⁸ и более доступной альтернативой аналогам инсулина⁹.



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препаратов ГЕНСУЛИН (GENSULIN) в сокращении

Генсулин Н (Gensulin N); инсулин изофан (человеческий генно-инженерный); регистрационный номер ЛС-001977. Генсулин Р / Gensulin R; инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный); регистрационный номер ЛС-001978. Генсулин М30 / Gensulin M30; инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный); регистрационный номер ЛС-001978. Лекарственные формы. Генсулин Р: раствор для инъекций. Генсулин Н и Генсулин М30: суспензия для подкожного введения. Состав. В 1 мл препаратов Генсулин Р, Генсулин Н и Генсулин М30 содержится инсулин человеческого рекомбинантного – 100 МЕ (активное вещество). Описание. Генсулин Р: прозрачный, бесцветный раствор. Генсулин Н и Генсулин М30: суспензия белого цвета, при стоянии оседает в виде белого осадка, над осадком бесцветная или почти бесцветная надосадочная жидкость; осадок легко ресуспендируется при легком встряхивании. Фармакологические свойства. Генсулины Р, Н и М30 – человеческие инсулины, полученные с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Генсулин Р является препаратом инсулина короткого действия, Генсулин Н – препаратом инсулина средней продолжительности действия, Генсулин М30 – комбинацией инсулинов короткой и средней продолжительности действия в соотношении 30/70. Инсулин взаимодействует со специфическим рецептором мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточный синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтаза и др.), что приводит к снижению содержания глюкозы в крови за счет ее внутриклеточного транспорта, усиления поглощения тканями, стимуляции гликогенолиза, снижения скорости продукции глюкозы печенью и др. Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания. Профиль действия препарата Генсулин Р при подкожной инъекции (приблизительные цифры): начало действия через 30 минут, максимальный эффект – 1-3 ч, продолжительность действия – до 8 ч. Профиль действия препарата Генсулин Н при подкожной инъекции (приблизительные цифры): начало действия через 1,5 часа, максимальный эффект – 3-4 ч, продолжительность действия – до 24 ч. Профиль действия препарата Генсулин М30 при подкожной инъекции (приблизительные цифры): начало действия через 30 минут, максимальный эффект – 2 и 8 ч, продолжительность действия – до 24 ч. Фармакокинетика. Полнота всасывания и начало эффекта препаратов инсулина зависят от способа введения, места введения, дозы, концентрации инсулина в препарате и др. Распределяются по тканям неравномерно: не проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушаются инсулиназой, в основном, в печени и почках. Период полувыведения составляет несколько минут. Выводятся почками (30-80%). Показания к применению. Генсулин Р. Сахарный диабет типа 1. Сахарный диабет типа 2: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания. Неотложные состояния у больных сахарным диабетом, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена. Генсулин Н и Генсулин М30: Сахарный диабет типа 1. Сахарный диабет типа 2: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам,

частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания. Противопоказания. Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину или любому из компонентов препарата. Гипогликемия. Способ применения и дозы. Генсулин Р предназначен для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения, Генсулин Н и Генсулин М30 – только для подкожного введения! Доза препаратов Генсулин Р, Генсулин Н и Генсулин М30, равно как и путь введения препарата Генсулин Р определяется врачом индивидуально, на основании уровня глюкозы в крови. Препарат Генсулин Р вводится за 30 минут до приема пищи или легкой закуски, содержащей углеводы. Генсулин Р вводится подкожно в переднюю брюшную стенку, а также в бедро, ягодицу или область дельтовидной мышцы плеча. Внутримышечно и внутривенно Генсулин Р можно вводить только под контролем врача. Генсулин Р обычно используется в комбинации с инсулином средней продолжительности действия (Генсулин Н). Генсулин Н и Генсулин М30 предназначены для подкожного введения, они обычно вводятся подкожно в бедро, но также могут вводиться в переднюю брюшную стенку, ягодицу или область дельтовидной мышцы плеча. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофий. Генсулин Н может вводиться как самостоятельно, так и в комбинации с инсулином короткого действия (Генсулин Р). Температура вводимых препаратов инсулина должна соответствовать комнатной. Побочное действие. Обусловленное влиянием на углеводный обмен: гипогликемические состояния (бледность кожных покровов, усиление пототделения, сердцебиение, тремор, чувство голода, возбуждение, парестезии в области рта, головная боль). Выраженная гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы. Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, отек Квинке, крайне редко – анафилактический шок. Местные реакции: гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции, при длительном применении – липодистрофия в месте инъекции. Прочие – отеки, проходящие нарушения рефракции (обычно в начале терапии). Передозировка. При передозировке возможно развитие гипогликемии. Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Следовательно, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок. При потере пациентом сознания, внутривенно вводят 40% раствор декстрозы: внутримышечно, подкожно, внутривенно – глюкагон. После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Приведенный здесь список не исчерпывается указанными препаратами. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофидрап, кетоназол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол. Гипогликемическое действие инсулина

ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, блокаторы кальциевых каналов, морфин, фенитоин, никотин. Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата. Особые указания. Нельзя использовать Генсулин Р, если он стал мутным, окрашенным, или если выявляются твердые частицы. Нельзя использовать Генсулин Н или Генсулин М30, если после взбалтывания суспензия не становится белой и равномерно мутной. На фоне терапии препаратами инсулина необходим постоянный контроль уровня глюкозы в крови. Неправильное дозирование или перемены во введении инсулина, особенно у больных с сахарным диабетом типа 1, могут привести к гипергликемии. Обычно первые симптомы гипергликемии развиваются постепенно: на протяжении нескольких часов или дней. Они включают появление жажды, учащение мочеиспускания, тошноту, рвоту, головокружение, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потерю аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Если не проводить лечение, гипергликемия при сахарном диабете типа 1 может приводить к развитию диабетического кетоацидоза. Дозу инсулина необходимо корректировать при нарушении функции щитовидной железы, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, нарушениях функции печени и почек и сахарном диабете у лиц старше 65 лет. Коррекция дозы инсулина может также потребоваться, если больной увеличивает интенсивность физической активности или изменяет привычную диету. Препарат снижает толерантность к алкоголю. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. При первичном назначении инсулина, смене его вида или наличии значительных физических или психических стрессов возможно снижение способности к вождению автомобиля или к управлению различными механизмами, а также занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой психических и двигательных реакций. Форма выпуска. Генсулин Р: раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 10 мл в стеклянных флаконах или по 3 мл в картриджах; 1 флакон помещают в картонную пачку; 5 картриджей помещают в блистер и в картонную пачку. Генсулин Н или Генсулин М30: суспензия для подкожного введения 100 МЕ/мл по 10 мл в стеклянных флаконах или по 3 мл в картриджах; 1 флакон помещают в картонную пачку; 5 картриджей помещают в блистер и в картонную пачку. Условия хранения. При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. После вскрытия упаковки препарат хранить при температуре не выше 25°С в течение 28 дней, в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 2 года. Не использовать по истечении срока годности. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Производитель: «БИОТОН С. А.» (BIOTON S.A.). Адрес: ул. Старостинская 5, 02-516 Варшава, Польша. Тел. (+48 22) 721 4000 Факс (+48 22) 7211333. E-mail: bioton@bioton.pl. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

Литература:

1. Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Кочергина И.И., Фарматека, 3-2008, с. 36-38., 2. Балабокин М.И., «Отчет о проведении клинических исследований эффективности и переносимости препаратов генно-инженерного инсулина «Генсулин Р» и «Генсулин Н» (производства фирмы - «Биотон С.А.» Польша) у больных с сахарным диабетом», Москва. http://www.bioton.com.ua/data/file/dlnical_research/balabolkingn.pdf. Последний вход на сайт 01.06.11, 3. Ворохова Н.В., Максимов И.Л., «Материалы Первой Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы», Казань, 22 октября 2009 г., с. 80-86, 4. Стронгин Л.Г., Петров А.В., Калининкова А.А. и др. РМЖ, 08.12.2008, том 16, http://www.rmj.ru/articles_6313.htm. Последний вход на сайт 01.06.11, 5. Аметов А.С., Карпова Е.В., РМЖ, 09.07.2008, том 16, http://www.rmj.ru/articles_6039.htm. Последний вход на сайт 01.06.11, 6. P, Luzniak, A. Czech, A. Tarasiuk, et al. Medycyna N 4, 2008. Reprint_Translation from Polish into English, 7. <http://www.bioton.pl/en/about/article/show/109>. Последний вход на сайт 01.06.11, 8. SR Singh, F Ahmad, Avtar Lal et al. CMAJ 2009;180(4):385-97, 9. <http://www.medlux.ru/>

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5. Бизнес-парк «Крылатские холмы»
Тел: (495) 777-8900, факс: (495) 777-8901

Дата выпуска рекламного материала: июль 2011 года



GEN-MODULE-08.08.2011

Реклама