

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1
2012

эндокринология

Тема номера: детская эндокринология

Интервью с главным детским эндокринологом
МЗиСР, чл.-корр. РАМН, проф. В.А. ПЕТЕРКОВОЙ

Терапия инсулиновыми аналогами у детей
разных возрастных групп

Рекомендации по технике выполнения
подкожных инъекций

Как предотвратить ночную гипогликемию
у детей и подростков с СД 1 типа

Новая лекарственная форма десмопрессина
для лечения центрального несахарного диабета

Рекомбинантный гормон роста в коррекции
дислипидемии у детей с соматотропной
недостаточностью

Осложнения сахарного диабета

Возможности применения метформина у пациентов
с СД 2 типа и хронической болезнью почек

Роль бенфотиамина в профилактике осложнений СД

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

- ▶ Единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости¹

ИННОВАЦИЯ
В лечении
постменопаузального
остеопороза
и остеопороза у мужчин

“Восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани”^{2,3}

- ▶ Снижает риск переломов позвонков и шейки бедра^{4,5}



Состав: Одно саше содержит: *действующее вещество:* Стронция ранелат 2 г. *Вспомогательные вещества:* аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется принимать препарат БИВАЛОС® перед сном. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра, лечение остеопороза у мужчин с целью снижения риска переломов. **Свойства:** БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи, прием препарата БИВАЛОС® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС® следует приостановить. **Побочное действие:** *общие:* тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. БИВАЛОС® должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе у больных с эпизодами и ВТЭ в анамнезе. Наличие в БИВАЛОСЕ® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.



1 пакетик (саше) в день

Реклама

Reg. номер ЛС-000092 от 29.10.2009

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

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

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО
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

- А.Ю. МАЙОРОВ
Конгресс IDF – 2011: представлен новый алгоритм лечения больных с СД 2 типа 2
XXV сессия РАМН: здравоохранение и медицинская наука на новом этапе развития 5

Тема номера: детская эндокринология

- Интервью с чл.-корр. РАМН, проф. В.А. ПЕТЕРКОВОЙ 6
*V городская научно-практическая конференция
«Эндокринологические аспекты в педиатрии»*
Профилактика и лечение детских эндокринных заболеваний:
комплексный подход к решению проблемы 10
Н.Н. ВОЛЕВОДЗ, Т.Ю. ШИРЯЕВА, Е.В. НАГАЕВА, В.А. ПЕТЕРКОВА
Состояние липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью
и эффективность коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным
рекомбинантным гормоном роста Растан® 14
Т.Л. КУРАЕВА
Оптимизация инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков.
Успехи последних лет 20
Е.А. АНДРИАНОВА
Выбор оптимальной техники инъекции при лечении сахарного диабета
у детей и подростков 26
Д.Н. ЛАПТЕВ
Ночная гипогликемия у детей и подростков.
Частота, осложнения, диагностика и профилактика 30
Н.А. СТРЕБКОВА, Е.А. ПИГАРОВА
Современные принципы лечения центрального несахарного диабета
у детей и подростков 34

Диабет и беременность

- О.Р. ГРИГОРЯН, Е.Н. АНДРЕЕВА
Современные аспекты предгравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом 38

Осложнения сахарного диабета

- С.В. ПОДАЧИНА
От классической терапии диабетической нейропатии
к решению проблемы гипергликемической памяти 48
М.С. НОВИКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, А.В. БЕЛОБОРОДОВА,
Ж.М. СИЗОВА, Е.М. ШИЛОВ
Возможности применения метформина у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 54
Р.Г. ОГАНОВ
Бета-адреноблокаторы в лечении ИБС и артериальной гипертензии у больных
сахарным диабетом 58

Андрология

- Ю.Ш. ХАЛИМОВ, Д.С. ФРОЛОВ
Современные принципы терапии возрастного андрогенного дефицита у мужчин 64

Медицинский форум

- Научно-практическая конференция «Сахарный диабет и метаболический синдром»*
Галвус (вилдаглиптин) – актуальные возможности в управлении гипогликемией 72
*Всероссийская конференция «Гормонально-ассоциированные заболевания
репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»*
Бивалос: новые возможности в лечении постменопаузального остеопороза
и профилактике остеопоротических переломов 78
Литература 86



Международная диабетическая федерация

21-й Всемирный диабетический конгресс, состоявшийся 4–8 декабря 2011 года в г. Дубаи (Объединенные Арабские Эмираты), стал крупнейшим за все время существования Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF). В нем приняли участие 15 100 делегатов – на 20% больше, чем на 20-м конгрессе IDF (Монреаль, 2009). О том, что нового можно было узнать на самом представительном диабетическом форуме в мире, рассказывает руководитель отделения программно-образовательного и лечебного Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, член Правления Европейского региона Международной диабетической федерации, д. м. н. Александр Юрьевич МАЙОРОВ.



Конгресс IDF – 2011: представлен новый алгоритм лечения больных с СД 2 типа

В своей речи на церемонии открытия конгресса президент IDF, профессор Жан Клод МБАНЬЯ (Jean Claude Mbanya) (Камерун) сказал: «Сегодня 366 млн человек в мире болеют диабетом. При самом скромном подсчете, около миллиарда людей или больны сами, или живут с тем, кто болен диабетом». Объясняя, почему именно Дубаи выбран местом проведения очередного конгресса, профессор Ж.К. Мбанья констатировал: каждый пятый человек в Объединенных Арабских Эмиратах болеет диабетом, а шесть из десяти стран с наибольшей распространенностью диабета расположены на Ближнем Востоке.

Новые статистические данные

Настоящей сенсацией 21-го конгресса IDF стала презентация пятого издания Атласа Международной диабетической федерации, которое содержит впечат-

ляющие данные о распространенности диабета в разных регионах мира. Напомним, первое издание Атласа вышло в 2000 г., в нем было зафиксировано около 156 млн больных сахарным диабетом. Согласно новому изданию Атласа, эксперты насчитывают 366,3 млн больных сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,31% этой популяции. Как минимум половина случаев диабета не диагностирована. У 280,4 млн лиц обнаруживается нарушенная толерантность к глюкозе – 6,36% в той же возрастной популяции. 490,1 тыс. больных в возрасте до 14 лет имеют сахарный диабет 1 типа – 0,026% в этой возрастной популяции. Таким образом, за 10 последних лет количество больных сахарным диабетом удвоилось. Прогнозы IDF весьма неутешительны: к 2030 г. в этой возрастной популяции ожидается рост числа больных диабетом до 552 млн (9,9%), а число лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе достигнет 398 млн – 7,1%.



21-й Всемирный диабетический конгресс IDF – 2011

Первая десятка стран (территориальных образований) с наиболее высокой распространенностью диабета выглядит следующим образом: Кирибати (25,7%), Маршалловы Острова (22,2%), Кувейт (21,1%), Науру (20,7%), Ливан (20,2%), Катар (20,2%), Саудовская Аравия (20,2%), Бахрейн (19,9%), Тувалу (19,5%), Объединенные Арабские Эмираты (19,2%). Если говорить об абсолютном количестве больных сахарным диабетом, то лидируют Китай (90 млн), Индия (61,3 млн), США (23,7 млн). В Европейском регионе, к которому относится Россия, насчитывается 52,8 млн больных с диабетом, то есть распространенность заболевания составляет 8,1%. Число случаев диабета в нашей стране, по данным IDF, – 12 593 150, что соответствует распространенности 11,54%. 11 989 760 имеют нарушенную толерантность к глюкозе – 10,98%. Таким образом, Россия находится на четвертом месте по количеству больных диабетом. При этом, по данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, на 01.01.2011 в России зарегистрировано лишь 3 357 007 больных диабетом. Сахарный диабет приводит к катастрофическим последствиям: в 2011 г. он явился причиной смерти 4,6 млн человек, было потрачено 465 млрд долларов,



Президент IDF профессор Жан Клод Мбанья и представители Российской диабетической федерации

Эндокринология

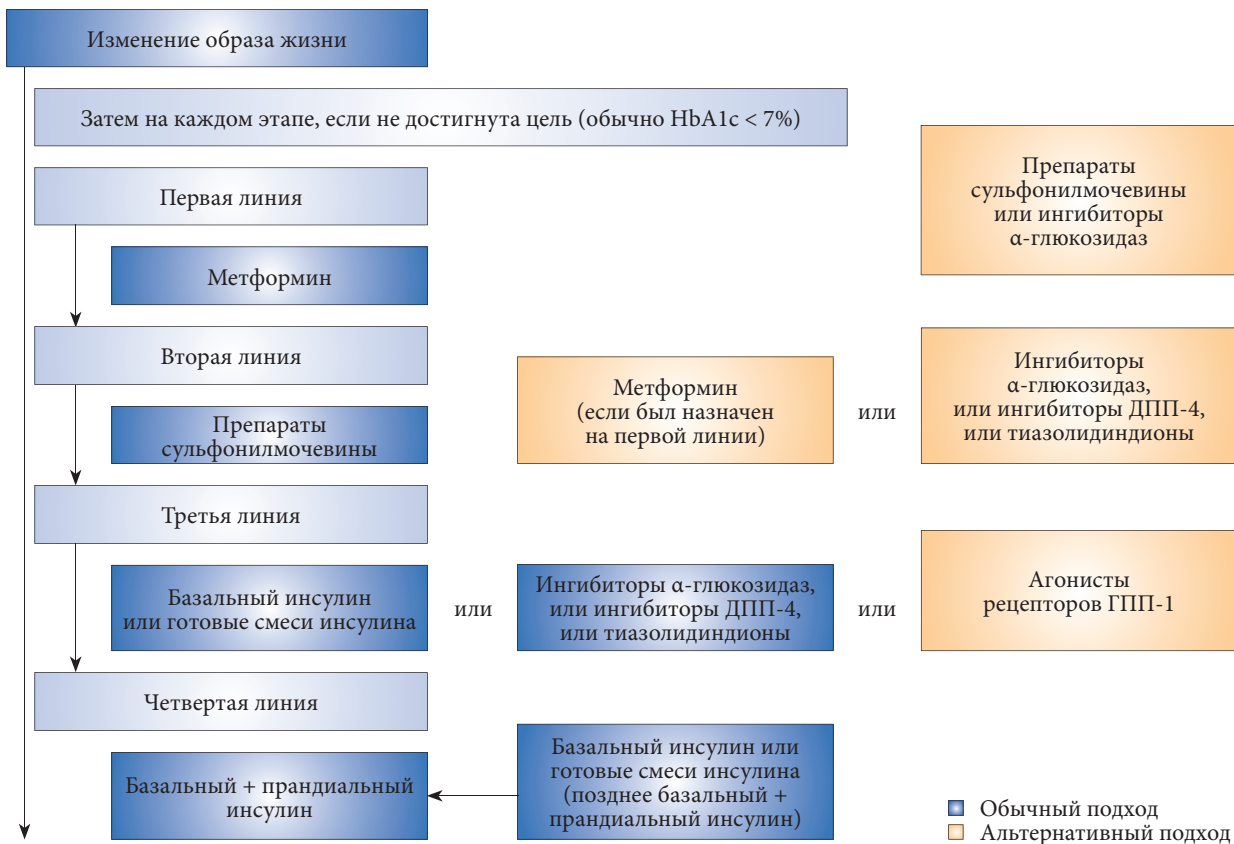


Рис. 1. Алгоритм лечения лиц с сахарным диабетом 2 типа (IDF, 2011)



Международная диабетическая федерация 21-й Всемирный диабетический конгресс IDF – 2011

Таблица 1. Целевые показатели гликемического контроля, рекомендованные IDF

Показатель	2007 г.	2011 г.
HbA1c	< 6,5%	< 7,0%
Глюкоза плазмы перед едой/натощак	< 5,5 ммоль/л	< 6,5 ммоль/л
Глюкоза плазмы через 1–2 часа после еды	< 7,8 ммоль/л	< 9,0 ммоль/л

что составляет 11% расходов на здравоохранение в популяции 20–79 лет. Средние расходы на 1 больного диабетом в России, по мнению экспертов IDF, составляют 649 долларов США, тогда как в Европе – в среднем около 2500 долларов США, а в США – около 8500.

Научная программа конгресса

В программе конгресса было 1917 устных и стендовых докладов. Россия была представлена на конгрессе тремя устными и 27 стендовыми докладами, из числа последних 9 – с дискуссией.

Фокусом пристального внимания на конгрессе стал предложенный IDF алгоритм лечения лиц с сахарным диабетом 2 типа. Установлен (с пометкой «в основном») целевой уровень HbA1c – менее 7%. Выделяется первый этап терапии – мероприятия, касающиеся образа жизни. Далее рассматриваются четыре линии медикаментозной терапии с выбором внутри каждой из них: обычный или альтернативный подход (рис. 1). В отличие от принятого в 2008 г. совместного алгоритма Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), в данный алгоритм включены практически все группы сахароснижающих препаратов. В качестве

альтернативного подхода уже в первой линии могут быть назначены препараты сульфонилмочевины. Во второй линии рекомендовано применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Включение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в третью линию терапии объясняется лишь высокой стоимостью лечения, при наличии финансовых возможностей у пациента данные препараты могут применяться и ранее. Нашли свое место готовые смеси инсулина.

Кроме нового Алгоритма лечения сахарного диабета 2 типа было представлено несколько новых методических руководств. Особого внимания заслуживает 2-е издание Руководства по контролю постпрандиальной гликемии (первое было опубликовано в 2007 г.). После того как были опубликованы результаты исследований ADVANCE, ACCORD, VADT, в мире активно обсуждался вопрос целевых показателей гликемического контроля с точки зрения безопасности. Новые показатели, рекомендованные IDF в 2011 г., несколько повысились по сравнению с рекомендациями 2007 г. (табл. 1). При этом цели лечения могут быть индивидуализированы.

IDF совместно с Международным обществом детского и подросткового диабета (ISPAD) опубликовал руководство по лечению сахарного диабета у этой категории больных. Кроме того, вышло 2-е издание Обучающих модулей по диабету для профессионалов на CD, в том числе на русском языке. Был представлен Консенсус IDF по бариатрической хирургии.

В заключение следует отметить исключительное разнообразие тем, обсуждавшихся на конгрессе. Наряду с такими популярными на научных мероприятиях вопросами, как патогенез диабета, результаты исследований применения противодиабетических медикаментозных препаратов (в частности, были доложены результаты самого большого в истории международного многоцентрового исследования различных вариантов инсулинотерапии A₁chieve, в котором участвовало более 66 000 больных диабетом, в том числе и из России), новые технологии в лечении диабета, было представлено много секций социальной направленности, непосредственно относящихся к повседневной жизни людей с диабетом. Это, например, «Дискриминационные влияния на жизнь людей с диабетом», «Диабет и вождение автомобиля», «Диабет и путешествия».

Как всегда, во время конгресса работал зал ассоциаций, являющихся членами IDF. Свой стенд был и у Российской диабетической федерации, представленной несколькими ассоциациями как профессионалов-эндокринологов, так и больных диабетом. После вхождения новых организаций в IDF в ходе работы форума федерация насчитывает 217 диабетических ассоциаций.

Следующий Всемирный диабетический конгресс состоится в г. Мельбурн (Австралия) 1–5 декабря 2013 г. 🌐

NB

Новый алгоритм лечения лиц с СД 2 типа (IDF, 2011) установил (с пометкой «в основном») целевой уровень HbA1c – менее 7%. Выделяется первый этап терапии – мероприятия, касающиеся образа жизни. Далее рассматриваются четыре линии медикаментозной терапии с выбором внутри каждой из них: обычный или альтернативный подход. В алгоритм включены практически все группы сахароснижающих препаратов. В качестве альтернативного подхода уже в первой линии могут быть назначены препараты сульфонилмочевины. Во второй линии рекомендовано применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Включение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в третью линию терапии объясняется лишь высокой стоимостью лечения, при наличии финансовых возможностей у пациента данные препараты могут применяться и ранее. Нашли свое место готовые смеси инсулина.



XXV сессия РАМН: здравоохранение и медицинская наука на новом этапе развития

В своем вступительном слове Президент РАМН, академик РАН и РАМН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр», главный эндокринолог Минздравсоцразвития РФ Иван Иванович ДЕДОВ уделил много внимания вопросам подготовки молодых врачей, подчеркнув необходимость кадровых изменений в Российской академии медицинских наук. В работе XXV сессии Общего собрания РАМН приняла участие Министр здравоохранения и социального развития РФ Тагьяна Алексеевна ГОЛИКОВА. Она проинформировала собравшихся о том, что до 2013 г. около 25 млрд рублей будет направлено на модернизацию учреждений здравоохранения и учреждений, находящихся в ведении РАМН.

Целая научная сессия была посвящена сахарному диабету. Как известно, ВОЗ и ООН определяют сахарный диабет как одно из четырех важнейших неинфекционных социально значимых заболеваний (наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими и заболеваниями легких), требующих принятия немедленных действий по предотвращению его стремительного развития. Важно и то, что современные высокотехнологичные методы лечения диабета и его осложнений могли бы существенно снизить показатели смертности населения Российской Федерации и сохранить жизнь тысячам людей. Именно поэтому на научной сессии много внимания было уделено инновационным технологиям диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета.

Другим важным направлением работы XXV сессии Общего собрания стал вопрос о внесении изменений в Устав РАМН и коррекция Устава РАМН в соответствии с принятым Федеральным законом от 6 ноября 2011 г. № 291-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации, касающихся деятельности государственных академий наук и подведомственных им организаций», направленных на совершенствование системы их финансирования и управления. Вот как прокомментировал принятые в Уставе РАМН изменения Президент РАМН И.И. Дедов: «Мы провели изменения в Уставе РАМН, которые по своей сути распространяют действие новых законов на учреждения Академии. Они связаны с повышением автономности Академии и ее учреждений в распоряжении имуществом

Одним из главных медицинских событий прошедшего года стала XXV сессия Общего собрания Российской академии медицинских наук (РАМН), состоявшаяся 7–9 декабря 2011 г. в Москве. Ее главными результатами стали принятие изменений в Устав РАМН, которые распространяют действие новых законов на учреждения Академии, а также выборы 68 новых членов РАМН.

и своими финансовыми средствами. Одновременно проводится большая работа по укреплению аппарата Академии. Изменив свой статус, мы должны и будем соответствовать по уровню организации работы федеральным органам исполнительной власти». Он также уточнил, что кадровый подбор директоров институтов будет осуществляться через Президиум РАМН, при этом изменятся и меры ответственности за финансовые нарушения, для чего готовится ряд постановлений Президиума Академии, которые зададут некий алгоритм действий директора учреждения в определенных ситуациях.

Прошедшая XXV сессия была выборной, на ней было избрано 68 новых членов РАМН – 28 академиков (действительных членов) и 40 членов-корреспондентов. В состав новых членов РАМН вошли наиболее выдающиеся эндокринологи и диabetологи страны. Среди избранных в действительные члены (академики) РАМН по специальности «эндокринология (клиническая)» – Галина Афанасьевна МЕЛЬНИЧЕНКО. Членом-корреспондентом РАМН по специальности «диабетология» избрана Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, по специальности «детская эндокринология» – Валентина Александровна ПЕТЕРКОВА, по специальности «онкогинекология» – Левон Андреевич АШРАФЯН. По словам Президента РАМН И.И. Дедова, в Академию пришла плеяда очень талантливых людей, проявивших себя в самых приоритетных направлениях науки, это маститые ученые, которые имеют свои школы, чей приход даст новый импульс развитию медицинской науки и здравоохранения в целом.

Источники: ramn.ru, minzdravsoc.ru, ami-tass.ru



Детская эндокринология: успехи и перспективы



Согласно официальным данным, эндокринные заболевания занимают четвертое место по частоте встречаемости у детей. Об особенностях эндокринологической помощи больным детям и перспективах развития детской эндокринологии в России с нашим корреспондентом беседует главный детский эндокринолог Минздравсоцразвития России, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр», член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор Валентина Александровна ПЕТЕРКОВА.

– В чем особенность системы российской детской эндокринологической службы и насколько она соответствует потребностям пациентов?

– Сегодня в стране существует отлаженная структура эндокринологической службы. Первичное ее звено – кабинеты эндокринологов в районных поликлиниках, следующий уровень – эндокринные отделения в детских областных больницах. Как правило, заведующий эндокринным отделением больницы является и главным детским эндокринологом области или региона. Головное учреждение – Федеральный центр, организованный на базе нашего Института детской эндокринологии, который в прошлом году отметил свое 50-летие. Если говорить о проблемах, то в первую очередь это недостаточное количество специалистов амбулаторно-поликлинического звена небольших поселков и городов. Это касается и системы эндокринологической помощи для взрослых.

Специалисты Федерального центра работают в соответствии со стандартами высокотехнологичной медицинской и специализированной эндокринологической помощи, мы стараемся госпитализировать детей из разных регионов – 70% госпитализированных пациентов составляют именно жители российских регионов.

– Какова структура и динамика развития эндокринных заболеваний у детей? Какие из них являются наиболее распространенными и почему?

– Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте числа эндокринных заболеваний у детей и подростков. На мой взгляд, это во многом связано с более высокой выявляемостью, с развитием и внедрением в практическое здравоохранение современных методов диагностики эндокринных заболеваний. Растет ли в России заболеваемость сахар-



Актуальное интервью

ным диабетом у детей? Растет, как и во всем мире. Если говорить о сахарном диабете 1 типа, ежегодный рост числа больных составляет 3%.

На сегодняшний день наиболее распространенной эндокринной патологией являются заболевания щитовидной железы, в частности эутиреоидный зоб. Остро стоит проблема и с нарастанием быстрыми темпами распространенности ожирения у детей. В нашей стране за последние 30 лет количество детей с ожирением увеличилось в 4 раза. У части детей, страдающих ожирением, уже есть симптомы метаболического синдрома, который в зрелом возрасте приводит к развитию сахарного диабета 2 типа. Борьба с ожирением – лучшая профилактика риска развития диабета 2 типа. Согласно национальному регистру, организованному ЭНЦ, в стране насчитывается 24 тысячи детей и подростков, больных сахарным диабетом.

– Насколько благополучно складывается ситуация с лекарственным обеспечением детей с тяжелыми эндокринными заболеваниями?

– Последние 6–8 лет вопросы лекарственного обеспечения детей с тяжелыми заболеваниями решаются достаточно эффективно, в чем заслуга как бывшего министра здравоохранения и социального развития России Михаила Юрьевича Зурабова, так и настоящего министра – Татьяны Алексеевны Голиковой. При Михаиле Юрьевиче всех детей с врожденной гипопитарной карликовостью начали лечить гормоном роста бесплатно, а такое лечение стоит огромных средств – порядка 10 тысяч долларов в год на одного больного, при этом срок лечения исчисляется 10 годами и более. При Татьяне Алексеевне это заболевание было включено в программу «Семь нозологий». Я 20 лет занимаюсь данной патологией и теперь могу твердо сказать – проблема с таким заболеванием, как гипопитарная карликовость, в нашей стране решена, надеюсь, окончательно. Что касается сахарного диабета, в нашей стране все дети и подростки с СД 1 типа бесплатно обеспечиваются только генно-инженерными аналогами инсулина, которые, согласно национальному консенсусу, являются наиболее адекватными для лечения диабета у детей и подростков.

– В настоящее время наиболее перспективным методом инсулинотерапии считается постоянное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновой помпы. Решается ли на государственном уровне вопрос об обеспечении детей с СД 1 типа не только расходными материалами, но и помпами бесплатно?

– В последние 5 лет применение инсулиновых помп у детей и подростков постепенно входит в практику, хотя и не так полномасштабно, как хотелось бы. Слишком большие средства требуются, чтобы обе-

спечить все 24 тысячи больных и помпами, и расходными материалами, ведь одна помпа стоит порядка 100 тысяч рублей и еще 10 тысяч рублей необходимо тратить ежемесячно на расходные материалы. Даже в США только порядка 50% детей и подростков с СД применяют помповую инсулинотерапию бесплатно. Гораздо выше этот показатель в Польше – 80% детей, а в Казахстане смогли осуществить 100-процентное обеспечение детей помпами. В России есть регионы, например Самарская область, где 57% больных детей и подростков находятся на бесплатной помповой инсулинотерапии, в Москве – 25%, в Московской области – 20%, а есть регионы, где только 1%, как в Алтайском крае, Ярославской, Ивановской областях. Сейчас Минздравсоцразвития России большое внимание уделяет широкому применению высокотехнологичной медицинской помощи пациентам, к которой отнесена и помповая инсулинотерапия. Благодаря этому больным, поступившим в наш Федеральный центр, а также в специализированные отделения крупных клиник Санкт-Петербурга, Новосибирска, Красноярска, Саратова и других городов, проводится курс инсулинотерапии с помощью помпы бесплатно, за государственный счет. Следующая задача – добиться бесплатного обеспечения расходными материалами.

В результате осуществления общероссийской программы неонатального скрининга мы добились того, что вот уже 18 лет в стране нет больных с умственной отсталостью, связанной с врожденным гипотиреозом.

– Врожденный гипотиреоз является причиной нарушения интеллектуального развития ребенка. Насколько успешно помогает решить эту проблему общероссийская программа неонатального скрининга врожденного гипотиреоза? Существуют ли подобные программы по другим нозологиям?

– Общероссийская программа неонатального скрининга врожденного гипотиреоза действует на протяжении 18 лет. Цель проведения – раннее выявление заболевания, буквально в первые дни жизни новорожденного, что позволяет сразу начать лечение, пока не наступили необратимые изменения центральной нервной системы. В результате осуществления программы неонатального скрининга мы добились того, что вот уже 18 лет в стране нет больных с умственной отсталостью, связанной с врожденным гипотиреозом. При своевременном начале терапии это заболевание успешно лечится, лечение стоит недорого, а дети с нормальным интеллектуальным по-



Актуальное интервью

тенциалом оканчивают вузы и становятся хорошими специалистами.

Огромным достижением отечественной детской эндокринологии считаю внедрение в 2006 г. общероссийской программы неонатального скрининга адреногенитального синдрома, которую удалось осуществить за счет выделенных государством средств. А средства огромные. Великобритания, например, до сих пор не может ввести подобный скрининг у себя в стране. В России создано 56 генетических лабораторий по скринингу, за которыми закреплены регионы. Анализ необходимо сделать в течение первых двух недель жизни младенца, иначе он может погибнуть. Сегодня у нас насчитывается порядка трех тысяч детей с адреногенитальным синдромом. Благодаря внедрению скрининга мы можем решить две важнейшие задачи: во-первых, сохранить жизнь этим детям, поскольку в доскрининговый период они часто погибали в первые три недели после рождения, особенно мальчики, а во-вторых, избежать ошибок в определении паспортного пола ребенка.

Огромным достижением отечественной детской эндокринологии считаю внедрение в 2006 г. общероссийской программы неонатального скрининга адреногенитального синдрома, которую удалось осуществить за счет выделенных государством средств.

– Можно ли прогнозировать риск развития сахарного диабета у будущего ребенка?

– Нет, хотя исследований и различных программ в мире существует много, но ни одна не увенчалась успехом. Мы можем выявить риск развития заболевания у родившегося ребенка, например, в тех случаях, когда кто-то из родителей или оба больны, определить степень риска – высокая или низкая. Это вовсе не означает, что ребенок обязательно заболеет. Целесообразно ли это, ведь предупредить болезнь мы пока не в силах? Тут существует некий психологический аспект – родители тогда будут жить в постоянном страхе ожидания болезни у ребенка.

– Каковы дальнейшие пути развития детской эндокринологии?

– Эндокринология прошла ряд этапов в своем развитии – описательный, клинический этап, лабораторный, или биохимический, гормональный. Сейчас наступил молекулярно-генетический этап ее развития. С развитием молекулярной генетики изменились представления об эндокринных заболеваниях. Важным научным достижением стали знания о молекулярно-генетических основах клинических

проявлений и течения эндокринных заболеваний у детей. Например, единственным достоверным методом, позволяющим дифференцировать аутоиммунную и моногенные формы сахарного диабета у детей первого года жизни, является молекулярно-генетический анализ. Сейчас известно много эндокринных заболеваний, у которых есть доказанный молекулярно-генетический маркер. Благодаря молекулярной генетике открываются огромные возможности в лечении некоторых врожденных заболеваний, таких как адреногенитальный синдром, разновидности гипопигментного синдрома, множественная эндокринная неоплазия и др. Будущие родители могут быть абсолютно здоровыми, но при этом являться носителями гена с дефектом. Если в семье уже есть один больной ребенок с генетическим рецессивным заболеванием, а оба родителя здоровы, но являются носителями патологического гена, при этом они планируют иметь детей, врач должен рассказать таким родителям о целесообразности проведения экстракорпорального оплодотворения с предимплантационной диагностикой. Генетическая диагностика позволяет дифференцировать эмбрионы: отбраковать больные эмбрионы, эмбрионы – носители гена с мутацией и выбрать здоровый эмбрион, который имплантируется в матку. Благодаря этому методу генетического заболевания не будет у всех последующих поколений, то есть имеется реальная возможность значительно уменьшить в будущем распространенность тяжелых врожденных генетических заболеваний, и не только эндокринных.

Недавно я присутствовала на заседании российского Министерства здравоохранения и социального развития, где обсуждался вопрос о введении бесплатного искусственного оплодотворения носителям ряда рецессивных заболеваний. Я уверена, что это позволит в ближайшие десятилетия снизить распространенность ряда врожденных заболеваний.

– Как продвигается строительство нового комплекса Института детской эндокринологии? Когда ожидается его открытие? Какие задачи удастся решить с вводом его в эксплуатацию?

– Строительство идет интенсивно, думаю, что к 2014 г. открытие нового комплекса состоится. Это будет большая клиника со специализированным детским хирургическим отделением, которое у нас пока отсутствует, планируется открыть отделение радиойодтерапии для лечения тиреотоксикоза, рака щитовидной железы, консультативно-диагностическое отделение. На уровне мировых стандартов будут оборудованы молекулярно-генетические лаборатории. Все это в конечном итоге позволит оказывать высокотехнологичную консультативную и лечебную помощь еще большему количеству больных эндокринными заболеваниями из всех регионов страны.

Беседовала С. Евстафьева

Приглашаем вас на Всероссийский конгресс с международным участием



Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья

20–23 марта 2012 года



Москва, ул. Академика Опарина, 4
ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

В работе конгресса примут участие организаторы здравоохранения, ведущие зарубежные ученые, представители регионов России, Москвы, Московской области, главные специалисты субъектов РФ, заведующие профильными кафедрами вузов, руководители и члены ассоциаций, представители медицинских и общественных организаций, практикующие врачи акушеры-гинекологи и врачи смежных специальностей.

Регистрация и подробная информация на сайте

www.mediexpo.ru

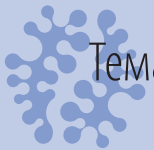
М+Э МЕДИ Экспо

www.mediexpo.ru

Тел. +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru





Профилактика и лечение детских эндокринных заболеваний: комплексный подход к решению проблемы

Рост заболеваемости эндокринной патологией у детей обусловил поиск оптимального междисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и лечению таких состояний. На состоявшейся 23–24 ноября 2011 г. в Москве V городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» своим научным и практическим опытом в данной области поделились ведущие российские врачи-эндокринологи и педиатры.

Как отметил в приветственном слове профессор М.Б. АНЦИФЕРОВ (главный эндокринолог Департамента здравоохранения Москвы, главный врач Эндокринологического диспансера г. Москвы, д. м. н., засл. врач РФ), развитие системы здравоохранения стало приоритетным направлением для московского правительства, при этом целый блок в программе его модернизации посвящен детской эндокринологии. «Задача детских эндокринологов и педиатров – соблюсти принцип преемственности, обеспечить условия для оптимального физического и полового развития детей и подростков с различными заболеваниями эндокринной системы», – отметил он.

Профессор В.А. ПЕТЕРКОВА (главный эндокринолог Минздравсоцразвития РФ, директор Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ, д. м. н.) акцентировала внимание участников конференции на возрастных особенностях эндокринных заболеваний. Прежде всего, она затронула проблему сахарного диабета (СД) у детей и подростков, отметив, что изменились подходы к диагностике: «Введены в клиническую практику

возможности медицинского прогнозирования развития диабета в семье, где есть случаи диабета. Сейчас по стране организуются несколько медико-генетических эндокринологических центров, в которых определяют риск развития заболевания». Большим достижением эндокринологической службы, по мнению профессора В.А. Петерковой, является то, что практически 100% детей с СД 1 типа обеспечиваются аналогами инсулина. К сожалению, с переходом во взрослую сеть пациенты лишаются возможности получать как тест-полоски, так и аналоги инсулина, поэтому, по словам докладчика, перед службой стоит большая задача – добиться того, чтобы инвалиды, страдающие СД 1 типа с детства, могли сохранять подобные льготы до достижения 24 лет. Считается, что 10% детей с СД 1 типа имеют неиммунные формы заболевания. Из 183 больных сахарным диабетом, получавших лечение в Эндокринологическом научном центре, у 25% был DIDMOAD-синдром, у 19% – неонатальный СД, у 7% – другие редкие синдромы (Альстрема, NDH, Тернера), у 23% – СД 2 типа. «Мы должны научиться прогнозировать, у кого из детей

во взрослом возрасте может развиться сахарный диабет. Таким образом, профилактика сахарного диабета 2 типа должна начинаться с детства», – отметила докладчик. Вопросы, которые также требуют скорейшего решения, касаются продолжительности жизни пациентов, заболевших в детстве, особенностей реализации предрасположенности к диабету у детей и взрослых, социальной адаптации больных детей в школе и вузе и др. Основным методом профилактики развития сахарного диабета у детей и подростков является борьба с ожирением. Доказано, что риск развития ожирения у ребенка достигает 80%, если оба родителя страдают ожирением, 40% – если один из родителей болен ожирением. Если у родителей отсутствует ожирение, то вероятность его развития у ребенка составляет 14%. По мнению профессора В.А. Петерковой, в связи с ростом заболеваемости ожирением назрела необходимость в создании национального консенсуса по профилактике и лечению ожирения у детей.

Безусловно, программа профилактики ожирения и СД 2 типа должна начинаться в детском возрасте и основываться на определении



«Эндокринологические аспекты в педиатрии»

групп риска, пропаганде здорового образа жизни, своевременном выявлении заболевания, изменении образа жизни в отношении питания и физической активности. Согласно данным, представленным в докладе О.В. ДУХАРЕВОЙ (главный детский эндокринолог Департамента здравоохранения Москвы, к. м. н.) об организации работы московской детской эндокринологической службы, за последние 5 лет в Москве количество детей с ожирением удвоилось: если в 2005 г. их насчитывалось 6703, то в 2010 г. – уже 14 763 человека, а с подростками – свыше 21 тысячи. Наибольшими темпами ожирение нарастает среди подростков 15–17 лет – в этой возрастной группе за последние 7 лет количество детей с ожирением увеличилось в 7,5 раза. По данным диспансеризации, ожирение выявлено у 9,8% детей до 18 лет, таким образом, общее количество пациентов этой группы может достигать 191 тыс. человек. За последние 15 лет увеличилась распространенность СД 1 типа у детей, которая в 2010 г. составила 92,6 на 100 тысяч детского населения, при этом отмечается «омоложение» заболевания за счет больных детей дошкольного возраста. Следует отметить, что все дети и подростки обеспечиваются только генно-инженерными человеческими инсулинами и их аналогами. Заболевания щитовидной железы занимают второе место после ожирения по количеству пациентов в структуре эндокринных заболеваний. За период 2000–2010 гг. их распространенность увеличилась с 59,6 до 65,5 на 100 тысяч детского населения. В структуре тиреоидной патологии увеличилось количество пациентов с узловым зобом (8%) и хроническим аутоиммунным тиреоидитом (16%). На фоне проводимой профилактики йододефицитных состояний снизилась распространенность нетоксического зоба – с 51,9 до 46,2 на 100 тысяч детского населения. За период 1999–2010 гг. в 2,3 раза увеличилось количество детей с за-

держкой физического развития – с 1457 до 3371 человека. В целом анализ работы детской эндокринологической службы Москвы свидетельствует о неуклонном росте количества детей и подростков с различными эндокринными заболеваниями – за последние 10 лет число таких детей увеличилось в 2,5 раза. По данным осмотров эндокринологов при диспансеризации различных возрастных групп детей, в 2010 г. эндокринные заболевания выявлены у 14,1% детей, что составляет более 275 тысяч человек. Система специализированной помощи детям с эндокринными заболеваниями, прежде всего, предусматривает выявление и динамическое наблюдение этих детей в ДГП, обучение в школах самоконтроля сахарного диабета и ожирения, наблюдение и ведение детей с тяжелыми эндокринными заболеваниями, стационарную специализированную помощь с применением ВМП в эндокринологических отделениях МДГКБ и ТДГБ и пр.

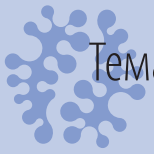
Второе выступление О.В. Духаревой было посвящено современным подходам к терапии СД 1 типа у детей и подростков. Доказано, что достижение оптимальных показателей углеводного обмена на фоне лечения СД 1 типа приводит к снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений, увеличению продолжительности жизни и повышению ее качества. В 2007 г. опубликованы рекомендации ESPAD «Целевые показатели гликемии у детей и подростков». Оптимальными уровнями считаются: $HbA_{1c} < 7,5\%$; гликемия крови натощак – 5,0–8,0 ммоль/л; постпрандиальная гликемия крови – 5,0–10,0 ммоль/л; перед сном – 6,7–10,0 ммоль/л, ночью – 4,5–9,0 ммоль/л. Для достижения целевых показателей компенсации СД 1 типа основополагающим является введение высокоочищенных генно-инженерных инсулинов и их аналогов, позволяющих максимально точно имитировать действие инсулина в организ-

ме человека. В настоящее время базисно-болюсная терапия является общепризнанной. С клинической точки зрения главной характеристикой базисного препарата является беспииковый профиль.

В продолжение темы профессор Т.В. КУРАЕВА (зав. отделением диabetологии Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, д. м. н.) рассмотрела вопросы диагностики и терапии СД 2 типа у детей. Как известно, СД 2 типа у детей и подростков представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения в связи с ранним развитием осложнений и инвалидизацией пациентов молодого возраста. В связи с мягкой манифестацией и асимптоматическим течением первого года заболевания основная задачей педиатров и эндокринологов является активное обследование пациентов группы риска, к которым относятся дети с ИМТ > 95 перцентили, а также дети с ИМТ в пределах 85–95 перцентили с отягощенной наследственностью по СД 2 типа и раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний и признаками инсулинорезистентности. Важной задачей является проведение дифференциальной диагностики между разными типами СД, что порой вызывает трудности. Своевременное установление верного диагноза влияет на выбор тактики лечения пациента и позволяет достичь лучшей компенсации заболевания и снижения риска развития осложнений. К сожалению, на сегодняшний день еще недостаточно разработаны вопросы терапии СД 2 типа в детском и подростковом возрасте. Расширение спектра сахароснижающих средств в педиатрической практике, по мнению профессора Т.В. Кураевой, позволит осуществлять терапию СД 2 типа на более совершенном уровне.

Профессор Л.Г. КУЗЬМЕНКО (зав. кафедрой детских болезней РУДН, д. м. н.) акцентировала внимание участников конференции на влиянии тимуса на эндокринную

Эндокринология



У городская научно-практическая конференция «Эндокринологические аспекты в педиатрии»

систему. Как известно, тимус закладывается на четвертой неделе эмбрионального развития как железа внутренней секреции и имеет вид массивных эпителиальных тяжей. Истинным гормоном тимуса считается цинк-содержащий полипептид – тимулин, основной точкой приложения которого являются Т-лимфоциты. Функциональная активность тимуса контролируется соматотропным гормоном, пролактином, адренокортикотропным, тиреотропным гормонами. К гормонам, усиливающим выработку тимуса, относят и инсулин. Известно, что при СД 1 типа нарушается архитектура тимуса и снижается его секреторная активность. По данным ряда авторов, тимические полипептиды повышают уровень эндогенного инсулина у больных СД, что может свидетельствовать о влиянии тимуса на функцию бета-клетки поджелудочной железы. Андрогены и прогестерон оказывают на тимус влияние, сходное с глюкокортикостероидами, а тимеэктомия вызывает атрофию половых желез из-за снижения секреции гонадотропных гормонов. Как отметила профессор Л.Г. Кузьменко, в целом тимус, являясь органом иммунной системы, выполняет активную роль в регуляции общего гомеостаза, влияя и на систему эндокринных органов. Бесспорно, скрининги врожденных патологий, осуществляемые на ранних этапах, позволяют значительно скорректировать дальнейшее развитие заболеваний.

С 1993 г. в Москве действует программа неонатального скрининга врожденного гипотиреоза. По словам В.Ф. ПИЛЮТИКА (зав. детским отделением Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения Москвы), особенностью врожденного гипотиреоза является длительное отсутствие специфических клинических признаков заболевания, которые появляются на 2–3-м месяцах жизни. К этому времени при отсутствии лечения уже могут на-

ступать необратимые изменения ЦНС, что выражается в нарушении интеллектуального развития ребенка. Основной целью проведения данного скрининга является выявление заболевания до конца 1-го месяца жизни ребенка с целью раннего начала терапии. Методика проведения неонатального скрининга основана на определении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови новорожденных: доношенных – на 4–5-й день, недоношенных – на 12–14-й день жизни. Взятие крови осуществляется в родильных домах, определение ТТГ проводится в Центре неонатального скрининга в ДПБ № 6. Как отметил докладчик, ежегодно выявляют 30–45 младенцев с врожденным гипотиреозом, частота встречаемости в Москве составляет 1:3500. Лечение

ли умственного развития у детей из районов зобной эндемии на 13–15% ниже, чем у детей в регионах с достаточным йодным обеспечением. «По результатам наших исследований, в йододефицитном районе отклонение от нормы разных показателей интеллектуально-мнестической сферы имеет место у 85,5% школьников, в том числе у 30% детей – это грубые нарушения по большинству исследованных функций, у 55% – парциальный когнитивный дефицит разной степени выраженности», – констатировала докладчик. По словам Л.В. Щеплягиной, ежедневный прием препаратов йода оказывает положительное влияние на состояние высших психических функций и успеваемость школьников, независимо от возраста ребенка.

Введены в клиническую практику возможности медицинского прогнозирования развития диабета в семье, где есть случаи диабета. Сейчас по стране организуются несколько медико-генетических эндокринологических центров, в которых определяют риск развития заболевания.

детей начинается незамедлительно при показателе ТТГ в скрининге 50 МЕ/мл и более. За детьми с врожденным гипотиреозом осуществляется динамическое наблюдение и проводится постоянная коррекция дозирования левотироксина в соответствии с уровнем тиреоидных гормонов.

Эффективности коррекции йодного дефицита у школьников было посвящено выступление профессора Л.А. ЩЕПЛЯГИНОЙ (кафедра педиатрии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д. м. н.). Одним из наиболее частых проявлений йодного дефицита является эндемический зоб. Риск развития заболеваний, обусловленных дефицитом йода, регистрируется в среднем у 20–30% детей 7–10 лет и у 30–50% подростков. Показате-

В течение двух дней участники конференции обсуждали также вопросы, касающиеся поражения почек при эндокринной патологии, диеты при ожирении, наследственных форм дефицита роста, патологии репродуктивной системы у девочек и девушек, показания и противопоказания к назначению и прекращению терапии агонистами гормона в детском возрасте, современные возможности диагностики и лечения гипогликемии у детей с демонстрациями клинических случаев. По мнению участников, конференция стала, бесспорно, значимым мероприятием, в том числе в распространении актуальной информации среди широкого круга врачей. ❁

Подготовила С. Евстафьева



Проводится

Правительством Москвы

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ БИОТЕХНОЛОГИИ»

X МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«МИР БИОТЕХНОЛОГИИ' 2012»

Мероприятия проводятся в рамках Московского международного конгресса

МОСКВА, РОССИЯ

20 - 22 марта

2012

Новый Арбат, 36/9
(Здание Правительства
Москвы)

«БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»

www.mosbiotechworld.ru

Основные тематические направления

Пленарное заседание. «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОФАРМАЦЕВТИКЕ»

Руководители: **Мирошников А.И.**, академик РАН, зам. директора Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Председатель научного Совета Пущинского научного центра РАН, Москва; **Власов В.В.**, академик РАН, директор Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Секция 1. «БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ»

Тематика: рекомбинантные терапевтические белки, белки плазмы крови, вакцины, терапевтические моноклональные антитела. Лекарства на основе растительного сырья.

Секция 2. «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ БИОТЕХНОЛОГИИ В ВЕТЕРИНАРИИ»

Тематика: ветеринарная фармакология.

Секция 3. «БИОТЕХНОЛОГИЯ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРОДУЦЕНТОВ»

Тематика: опыт промышленного производства генно-инженерных лекарственных препаратов с использованием эффективных технологий, включающих синтез, выделение, очистку целевых продуктов и изготовление ГЛФ.

Секция 4. «КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ»

Тематика: применение стволовых клеток.

Секция 5. «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКАМ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ»

Тематика: особенности доклинической и клинической оценки эффективности и безопасности биофармпрепаратов.

Секция 6. «ПРИМЕНЕНИЕ НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ»

Тематика: наноматериалы в питании; нанотранспортные системы для лекарств; нанодиагностика; наноматериалы в имплантировании и протезировании.

Секция 7. «БИОИНФОРМАТИКА»

Тематика: аннотация геномов: от последовательности к структуре и функции биологических макромолекул; системная медицина: биомаркеры и фармакологические мишени; анализ постгеномных данных; фармакогеномика; гемогеномика.

Секция 8. «НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ И АППАРАТУРНОМ ОФОРМЛЕНИИ В БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ»

Тематика: культивирование, сепарация, хроматография, ультра- и микрофльтрация и т.д.; методы контроля качества биофармацевтических лекарственных препаратов.

Секция 9. «СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ»

Секция 10. «ПОДГОТОВКА КАДРОВ (ВКЛЮЧАЯ ПОСТДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ)»

Тематика: современные тенденции; оптимизация учебных программ; подготовка научных и инженерных кадров; интеграция науки и образования; основы биоэтики и биобезопасности; новые информационные технологии в биотехнологическом образовании.

Круглый стол. «БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ И БОЛОНСКИЙ ПРОЦЕСС»

Тематика: профили подготовки бакалавров и магистров-биотехнологов; модульная структура образования; совместные программы и двойные дипломы высшего образования; новые формы обучения и контроля; вопросы взаимодействия с работодателями.

Секция 11. «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ И РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ»

Тематика: особенности формирования кластеров; экономика и менеджмент; стандартизация биофармацевтических продуктов, регистрация импортных и отечественных биофармпрепаратов в РФ.

Российско-швейцарско-немецкий симпозиум «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ И В БИОФАРМАЦЕВТИКЕ»

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ НА ЛУЧШУЮ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ РАБОТУ

Сайт конференции: <http://www.mosbiotechworld.ru/rus/conf.php>
Сайт выставки: <http://www.mosbiotechworld.ru/rus/expo.php>

Прием заявок и тезисов до 24.12.2011 г.

Телефон/факс: (495)645-78-70, 645-82-57

E-mail: aleshnikova@mosbiotechworld.ru, atv@biomos.ru, ser@biomos.ru



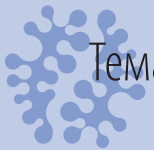
Организатор:

ЗАО «Экспо-биохим-технологии»

Телефон: (495) 645-78-70, 645-82-57

E-mail: aleshnikova@mosbiotechworld.ru, atv@biomos.ru, lpkrylova@sky.chph.ras.ru

Internet: www.mosbiotechworld.ru



Состояние липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью и эффективность коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным рекомбинантным гормоном роста Растан®

Д. м. н., проф. Н.Н. ВОЛЕВОДЗ, к. м. н. Т.Ю. ШИРЯЕВА,
к. м. н. Е.В. НАГАЕВА, чл.-корр. РАМН, д. м. н., проф. В.А. ПЕТЕРКОВА

Соматотропная недостаточность сопровождается целым рядом метаболических нарушений, включая нарушение обмена липидов, которое является ведущим фактором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В статье представлены результаты исследований влияния терапии препаратами рекомбинантного гормона роста (р-ГР) на состояние липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью. Показано, что заместительная терапия препаратом р-ГР Растан® приводит к снижению уровней ОХ и ЛПНП, не оказывая значимого влияния на уровень ЛПВП и ТГ крови.

Соматотропная недостаточность, помимо низкорослости, сопровождается целым рядом метаболических нарушений, которые в дальнейшем без адекватного лечения ведут к ранней инвалидизации и смертности взрослых пациентов [1–5]. При сравнении больных с соматотропной недостаточностью и здоровых лиц того же пола и возраста у первых обнаруживаются избыток жировой ткани, повышение концентрации липидов в плазме, недостаток мышечной массы

и силы, меньшие размеры сердца и объем сердечного выброса, снижение плотности кости [1–5]. Эти симптомы характерны как для пациентов с дефицитом гормона роста (ГР), развившимся в детстве, так и для тех, у которых нарушения произошли во взрослом возрасте [6]. Основной причиной смерти таких пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Как правило, в основе большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт

миокарда, мозговой инсульт, заболевания периферических артерий, лежит атеросклероз, одним из ведущих факторов развития которого является нарушение обмена липидов [7–9].

При соматотропной недостаточности нарушается метаболизм липопротеидов. Н. de Boer и соавт. (1994) при обследовании 64 молодых пациентов с соматотропной недостаточностью обнаружили повышение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В, причем была отмечена обратная связь между двумя первыми показателями и уровнем инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) [10]. В других исследованиях было отмечено повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у взрослых нелеченых больных с соматотропной недостаточностью [6, 11]. В целом гиперлипидемия наблюдается почти у 77% взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью,



что значительно чаще, чем в контрольной популяции того же пола и возраста.

В ряде работ показано, что при соматотропной недостаточности ССЗ и предрасположенность к ним формируется в детском и подростковом возрасте. В зарубежной и отечественной литературе имеются сообщения о коррекции дислипидемии с помощью препаратов рекомбинантного гормона роста (р-ГР) [6, 11–15].

Целью данной работы явилось исследование состояния липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью и эффективности коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным рекомбинантным препаратом гормона роста Растан®.

Материалы и методы исследования

Состояние липидного профиля было оценено у 32 детей в возрасте от 6 до 12 лет. Коэффициент стандартного отклонения роста (SDS) этих пациентов составлял в среднем $2,87 \pm 1,45$, костный возраст отставал от хронологического на $2,8 \pm 1,3$ года. Из них у 19 пациентов дефицит ГР был изолированным, у 13 больных заболевание сочеталось с недостаточностью других тропных функций гипоталамуса. У всех больных на момент обследования отсутствовали признаки пубертата (стадия I по Таннеру).

Критериями включения являлись: верифицированный диагноз дефицита гормона роста, установленный на основании характерной клинической картины: отставание в росте более чем на 2 SD (стандартных отклонения) и доказанный дефицит ГР (выброс менее 10 нг/мл по результатам двух классических стимуляционных проб); наличие открытых зон роста: костный возраст < 10 лет для мальчиков и < 9 лет для девочек.

Все пациенты получали р-ГР Растан® в дозе 0,033 мг/кг массы тела в сутки.

Биохимическое исследование крови выполнялось в лаборатории клинической биохимии ФГБУ

ЭНЦ МЗиСР (руководитель – А.В. Ильин). Исследование липидов крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) проводилось на автоанализаторе фирмы Roche. Забор венозной крови производился не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы Statistica for Windows, версия 5.5 и Microsoft Excel, 2002. Данные представлены в виде среднее \pm SD. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследование состояния липидного профиля у 32 детей с соматотропной недостаточностью показало, что исходно гиперхолестеринемия отмечалась у 17 пациентов (53%) (у 5 пациентов с изолированным дефицитом ГР и у 12 пациентов с гипопитуитаризмом). Значения триглицеридов в крови у 29 детей с соматотропной недостаточностью находились в пределах нормальных значений и на фоне терапии достоверно не изменялись.

Средний уровень ОХ в общей группе пациентов с соматотропной недостаточностью составил $5,3 \pm 1,35$ ммоль/л, ЛПНП – $3,70 \pm 1,26$ ммоль/л, ЛПВП – $1,29 \pm 0,47$ ммоль/л (рис. 1).

При анализе показателей липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью в зависимости от наличия изолированного или множественного дефицита гормонов аденогипофиза (гипопитуитаризм) выявлены существенные различия между этими группами пациентов. Уста-

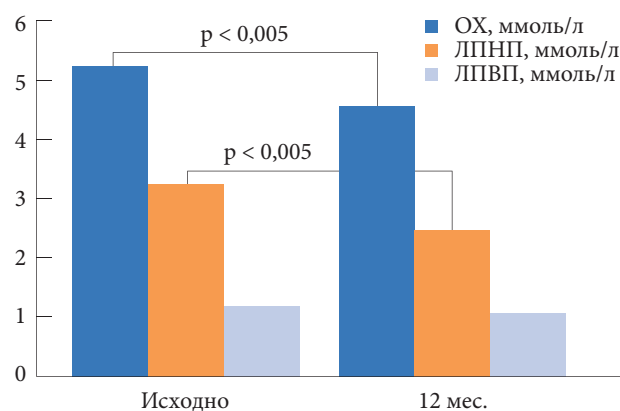


Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена в общей группе

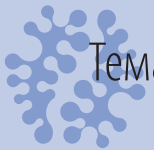
новлено, что у больных с гипопитуитаризмом среднее содержание ОХ в сыворотке крови составило $5,88 \pm 1,67$ ммоль/л, что достоверно превышало значение данного показателя у пациентов с изолированной недостаточностью ГР – $5,23 \pm 1,27$ ммоль/л ($p = 0,003$). Отмечена также значимая разница при сравнении уровня ЛПНП в указанных группах: $3,15 \pm 1,57$ и $3,45 \pm 1,19$ ммоль/л соответственно ($p = 0,002$). По-видимому, такие различия можно объяснить содружественным влиянием на метаболизм липидов не только ГР, но других гормонов, в частности тиреоидных. Содержание ЛПВП у детей с изолированной соматотропной недостаточностью и гипопитуитаризмом достоверно не различалось – $1,28 \pm 0,23$ и $1,30 \pm 0,41$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$) (табл. 1).

Через 12 месяцев лечения препаратом Растан® средний уровень ОХ в общей группе больных составил $4,65 \pm 1,45$ ммоль/л, что достоверно ниже исходного уровня ($p < 0,005$), и только у 2 пациентов

Таблица 1. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с изолированным дефицитом гормона роста и гипопитуитаризмом до лечения*

Показатели липидного спектра	Изолированная соматотропная недостаточность (n = 19)	Гипопитуитаризм (n = 13)	p
ОХ, ммоль/л	$5,23 \pm 1,27$	$5,88 \pm 1,67$	0,003
ЛПНП, ммоль/л	$3,15 \pm 1,57$	$3,45 \pm 1,19$	0,002
ЛПВП, ммоль/л	$1,28 \pm 0,23$	$1,30 \pm 0,41$	> 0,05

* Здесь и в табл. 2, 3, 4, рис. 1: ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.



с соматотропной недостаточностью показатели ОХ превышали 5,2 ммоль/л. Содержание ЛПНП также достоверно снизилось с $3,70 \pm 1,22$ до $3,24 \pm 1,05$ ммоль/л ($p < 0,005$), уровень ЛПВП не претерпел существенных изменений (табл. 2).

На рисунке 1 представлено содержание липидов в сыворотке крови исходно и на фоне лечения препаратом Растан®.

Достоверные изменения показателей липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью через 12 месяцев лечения препаратом Растан® наблюдались как в группе пациентов с изолированным дефицитом ГР, так и в группе больных с гипопитуитаризмом. Установлено, что у пациентов с гипопитуитаризмом среднее содержание ОХ в сыворотке крови снизилось с $5,88 \pm 1,67$ до $4,9 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,05$), однако оставалось выше среднего содержания ОХ у больных с изолированной недостаточностью ГР (снижение с $5,23 \pm 1,27$ до $4,3 \pm 1,23$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Отмечено достоверное изменение уровня ЛПНП с $3,45 \pm 1,19$ до $2,98 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$)

в группе пациентов с гипопитуитаризмом и с $3,15 \pm 1,57$ до $2,4 \pm 1,38$ ммоль/л ($p < 0,05$) в группе с изолированным дефицитом ГР соответственно. Достоверной динамики содержания ЛПВП на фоне лечения у детей с гипопитуитаризмом и изолированной соматотропной недостаточностью не отмечено: $1,30 \pm 0,41$ и $1,26 \pm 0,7$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $1,28 \pm 0,23$ и $1,23 \pm 0,41$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно (табл. 3).

Отдельно были исследованы показатели липидного профиля у пациентов с исходной гиперхолестеринемией ($n = 17$). В данный анализ были включены 12 пациентов с гипопитуитаризмом и 5 пациентов с изолированным дефицитом ГР (табл. 4).

На фоне лечения препаратом Растан® в группе с исходной гиперхолестеринемией отмечалось статистически значимое снижение уровня ОХ с $5,86 \pm 1,52$ до $5,10 \pm 1,23$ ммоль/л ($p < 0,005$) и уровня ЛПНП с $3,83 \pm 1,44$ до $2,65 \pm 0,92$ ммоль/л ($p < 0,005$), некоторое повышение уровня ЛПВП с $1,24 \pm 0,34$ до $1,34 \pm 0,42$ ммоль/л, которое, однако, было недостоверным.

Обсуждение результатов

Существуют доказательства, что дефицит гормона роста у взрослых увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В трех ретроспективных исследованиях 849 пациентов с доказанной соматотропной недостаточностью смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была в 1,9, 1,35 и 1,4 раза выше, чем у здоровых лиц соответствующего пола и возраста [7, 9, 16].

Предпосылки к возникновению атеросклеротического процесса закладываются, вероятно, уже в детском возрасте. К сожалению, исследований, посвященных изучению липидного статуса у детей с соматотропной недостаточностью, не так много и выполнены они на малочисленных группах пациентов с большими возрастными различиями.

Первые исследования о влиянии заместительной терапии р-ГР на показатели липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью были проведены среди взрослых пациентов. Выявлено, что после 2–12 месяцев лечения р-ГР у этих больных наблюдалось снижение ТГ и ЛПНП, а также повышение ЛПВП [15, 17]. О постоянном (в течение 4 лет) антиатерогенном эффекте терапии р-ГР у взрослых больных сообщают и другие авторы [18, 19]. В то же время в литературе существуют и противоположные данные. Так, по данным J.M. Webster и соавт. (1997), лечение взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью метаболическими дозами р-ГР (0,125–0,25 ЕД/кг/нед) сопровождалось снижением ОХ и ЛПНП только в первые 6 месяцев терапии с последующим подъемом к исходным значениям к концу 12 месяцев лечения. На основании этого был сделан вывод об отсутствии длительного эффекта терапии р-ГР на липидный статус [19]. Имеющиеся в литературе сообщения о состоянии жирового обмена и влиянии терапии р-ГР у детей с соматотропной недостаточностью на показатели липидов немногочисленны и противоречивы [20, 21].

Таблица 2. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с соматотропной недостаточностью в общей группе на фоне лечения препаратом Растан®

Показатели липидного спектра	До начала лечения	Через 12 месяцев терапии	p
ОХ, ммоль/л	$5,3 \pm 1,35$	$4,65 \pm 1,45$	$< 0,005$
ЛПНП, ммоль/л	$3,40 \pm 1,23$	$2,8 \pm 1,17$	$< 0,005$
ЛПВП, ммоль/л	$1,29 \pm 0,47$	$1,25 \pm 0,36$	$> 0,05$

Таблица 3. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с изолированным дефицитом гормона роста и гипопитуитаризмом (через 12 месяцев)

Показатели липидного спектра	Изолированная соматотропная недостаточность (n = 19)	Гипопитуитаризм (n = 13)	p
ОХ, ммоль/л	$4,3 \pm 1,23$	$4,9 \pm 1,5$	$< 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$2,4 \pm 1,38$	$2,98 \pm 0,9$	$< 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$1,23 \pm 0,41$	$1,26 \pm 0,7$	$> 0,05$

Таблица 4. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с соматотропной недостаточностью и исходной гиперхолестеринемией (n = 17)

Показатели липидного спектра	До начала лечения	Через 12 месяцев терапии	p
ОХ, ммоль/л	$5,86 \pm 1,52$	$5,10 \pm 1,23$	$< 0,005$
ЛПНП, ммоль/л	$3,83 \pm 1,44$	$2,65 \pm 0,92$	$< 0,005$
ЛПВП, ммоль/л	$1,24 \pm 0,34$	$1,34 \pm 0,42$	$> 0,05$

• РОССИЙСКАЯ НАУКА •

• ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ •

• МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА •

соматропин Растан®

**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ ГОРМОНА РОСТА**



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

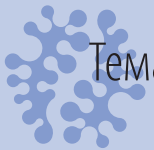
ЗАДЕРЖКА РОСТА У ДЕТЕЙ: • Дефицит гормона роста (25-35 мкг/кг/сут)
• Синдром Шерешевского-Тернера (50 мкг/кг/сут)

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (50 мкг/кг/сут)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ

ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА». Т./ф.: (495) 970 00 30/32 www.pharmstd.ru

РУ ЛС-001603 от 26.05.2006
РУ ЛСР-006157/09 от 29.07.2009
РУ ЛСР-006944/10 от 21.07.2010



Терапия отечественным р-ГР Растан® оказывает положительное влияние на липидный спектр крови у детей с соматотропной недостаточностью. В ходе лечения отмечено достоверное снижение уровня ОХ и ЛПНП крови как во всей когорте исследуемых детей, так и у пациентов с исходной гиперхолестеринемией.

В работе G.B. Schaefer и соавт. (1994) гиперлипидемия выявлена у 28% детей с недавно диагностированным дефицитом ГР (n = 20), при этом средние значения ОХ и ТГ значительно превышали норму [12]. По данным другого исследования, достоверное повышение уровня ОХ и/или ТГ крови наблюдалось у 46% обследованных детей с соматотропной недостаточностью [13]. В нашем исследовании нарушения липидного спектра крови выявлены у 53% детей с соматотропной недостаточностью, причем в группе с гиперхолестеринемией преобладали дети с гипопитуитаризмом (12 из 17 детей).

О благоприятном влиянии р-ГР на уровень липидов сыворотки крови у детей с соматотропной недостаточностью сообщается в ряде зарубежных исследований. Так, S. de Muinck Keizer-Schrama и соавт. (1994) описывают снижение уровня ОХ [20], Н. Kohn и соавт. (1995) указывают на увеличение содержания ЛПВП [21]. Н.Д. White и соавт. (1983) продемонстрировали снижение уровней ОХ и ЛПНП у 8 детей допубертатного возраста с соматотропной недостаточностью на фоне лечения р-ГР (в то время как концентрация ТГ повысилась) [22]. Положительное влияние трехлетней заместительной терапии р-ГР на уровень липидов, а также снижение атерогенного индекса на фоне терапии у 40 детей с соматотропной недостаточностью было показано в работе А.М. Voot и

соавт. (1997) [23]. Аналогичные результаты были получены Н. Kohn и соавт. (1995) при лечении р-ГР в течение 9 месяцев мальчиков пре-пубертатного возраста с соматотропной недостаточностью [21].

В одной из последних опубликованных работ проанализировано влияние терапии р-ГР на уровень липидов крови у относительно большой когорты детей (n = 62) с соматотропной недостаточностью. Отмечено, что уровни ОХ и ЛПНП, а также соотношение ОХ/ЛПВП значительно снизились через 3 года терапии по сравнению с исходными значениями, а содержание ЛПВП повысилось. При этом у пациентов, которые в последующие 6 месяцев не получали терапию р-ГР, наблюдались отрицательные изменения липидного профиля (повышение уровней ОХ и ЛПНП) [24].

Результаты нескольких последних исследований, проведенных на большой когорте пациентов, показали, что через 2 года после завершения рост-стимулирующей терапии р-ГР отмечается повышение уровней ОХ и ЛПНП, при этом у пациентов с множественным дефицитом ГР уровень ЛПНП был выше, чем у пациентов с изолированной соматотропной недостаточностью [25]. В то же время Н.М. Hassan и соавт. (1996) показали снижение индекса атерогенности при обследовании 27 детей с недостаточностью ГР, находящихся на терапии р-ГР в течение 12 месяцев, хотя статистически значимых изменений в содержании ОХ и ЛПНП выявлено не было [26]. Схожие результаты – отсутствие изменений уровня ОХ и ЛПВП в первые 6–12 месяцев лечения р-ГР – получены в исследовании G.B. Schaefer и соавт. [27]. Эти работы продемонстрировали нормализацию липидного профиля на фоне постоянной терапии р-ГР и ухудшение метаболических показателей после ее прекращения.

В клинике ФГБУ ЭНЦ МЗиСР ранее проводилось исследование показателей липидного спектра крови у детей с соматотропной недостаточностью на фоне лечения

р-ГР зарубежных производителей. Содержание общего холестерина в сыворотке крови снизилось на 16%, 16,1%, 23,6% и 24,5% от исходного через 6, 12, 18 и 24 месяца лечения р-ГР, а содержание ЛПНП – на 18%, 28%, 35% и 33% соответственно. При дальнейшем длительном лечении р-ГР указанные показатели оставались стабильно нормальными [14].

Результаты проведенного нами исследования по эффективности коррекции дислипидемии у детей с соматотропной недостаточностью на фоне лечения отечественным препаратом р-ГР Растан® согласуются с данными большинства зарубежных исследований и результатами проведенных ранее российских исследований с р-ГР зарубежных производителей. Так, показано, что терапия отечественным р-ГР Растан® оказывает положительное влияние на липидный спектр крови у детей с соматотропной недостаточностью. В ходе лечения отмечено достоверное снижение уровней ОХ и ЛПНП крови как во всей когорте исследуемых детей, так и у пациентов с исходной гиперхолестеринемией. Зарегистрировано сопоставимое с результатами большинства других исследований отсутствие достоверных изменений уровня ЛПВП крови. При этом на основании проведенного исследования показано, что состояние множественного дефицита гормонов аденогипофиза является отягощающим фактором в нарушении липидного профиля детей с соматотропной недостаточностью (более значительные исходные значения уровней ОХ и ЛПНП крови).

Выводы

1. Среди детей с соматотропной недостаточностью гиперхолестеринемия выявлена у 53% пациентов.
2. Более значимое повышение ОХ и ЛПНП отмечалось у пациентов с гипопитуитаризмом.
3. Заместительная терапия р-ГР Растан® у детей с соматотропной недостаточностью приводит к снижению уровней ОХ и ЛПНП, не оказывая значимого влияния на уровень ЛПВП и ТГ крови. ●



ДИТЯ И МАМА
с а м а р а



18-20 апреля 2012
г. Самара, МВК им. П. Алабина

7-й региональный научный форум

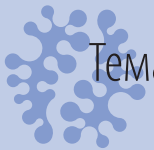
ДИТЯ И МАМА САМАРА 2012

Организаторы



Москва Тел.: +7 (495) 921 44 07 | E-mail: md@rte-expo.ru
Самара Тел.: +7 (846) 270 41 00 | E-mail: md@rte-samara.ru

www.md.rte-expo.ru



НИИ детской
эндокринологии
ФГБУ ЭНЦ,
Москва

Оптимизация инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков. Успехи последних лет

Д. м. н., проф. Т.Л. КУРАЕВА

Современная фармакотерапия сахарного диабета (СД) 1 типа у детей и подростков должна быть направлена не только на достижение и поддержание целевого уровня гликемии, но и на улучшение качества жизни пациентов, а также должна учитывать возрастные особенности пациентов. В статье обсуждаются критерии выбора подходов к лечению разных возрастных групп пациентов и целевые параметры, принятые в последнее время в России и за рубежом. Оценивается эффективность и безопасность терапии инсулиновыми аналогами Левемир® и НовоРapid® в сравнении с результатами терапии НПХ + НовоРapid® у 348 детей и подростков 2–16 лет. 52-недельная базисно-болюсная терапия инсулинами Левемир® и НовоРapid® в сравнении с терапией НПХ + НовоРapid® при использовании эквивалентных доз инсулина ассоциирована с достоверно более низким риском гипогликемических состояний, в том числе ночных гипогликемий, при достижении сопоставимого гликемического контроля у подростков и детей с СД 1 типа, включая детей в возрасте младше 6 лет. При этом терапия инсулином Левемир® (стандартизованная по возрасту и полу) сопровождалась меньшей прибавкой массы тела, динамика которой соответствовала росту и возрасту детей. Обсуждаются клинические и технические преимущества использования инсулиновых помп в лечении СД 1 типа у детей и подростков, а также вопросы перевода на инсулиновую помпу.

90 лет со дня открытия инсулина

Официально годом открытия инсулина считается 1921 г., когда впервые группой ученых Торонтского университета (Фредерик Бантинг и Чарльз Бест, при поддержке Джона Маклеода) был выделен инсулин из поджелудочной

железы собаки [1, 2]. По словам академика И.И. Дедова, «это важнейшая веха в истории лечения сахарного диабета, одно из фундаментальных открытий в медицине, которое сразу же вошло в клиническую практику, сохранив жизни миллионов людей» [3]. Уже через несколько месяцев после

этого открытия началось клиническое использование препаратов инсулина. За это революционное открытие Дж. Маклеод и Ф. Бантинг в 1923 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Заслуга в определении точной последовательности аминокислот, образующих молекулу инсулина, принадлежит британскому молекулярному биологу Фредерику Сенгеру, за эту работу в 1958 г. ему была присуждена Нобелевская премия по химии. Инсулин стал первым белком, для которого была полностью определена первичная структура. Спустя почти 40 лет Дороти Ходжкин удалось определить пространственное строение молекулы инсулина, за что она также была удостоена Нобелевской премии [4].

Параллельно с фундаментальными открытиями проводились прикладные исследования, направленные на улучшение качества инсулина и совершенствование схем введения препарата. Новый этап в клинической диабетологии ознаменовался получением человеческих инсулинов с помощью ДНК-рекомбинантной технологии. Вместе с разработкой новых базисно-болюсных схем введения инсулина и средств самоконтроля эта технология стала прорывом в области возможностей достижения компенсации сахарного диабета (СД).



Целевые значения показателей углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту (Российский консенсус, 2010)

В последние годы изменились требования к уровню компенсации углеводного обмена для предотвращения риска сосудистых осложнений. Это касается не столько целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), сколько амплитуды колебаний гликемии в течение суток, поскольку именно большие перепады уровня гликемии, наряду с гипергликемией, являются одним из мощных стимуляторов оксидативного стресса, лежащего в основе развития микрососудистых осложнений. Исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрировало влияние интенсивной инсулинотерапии на частоту развития микрососудистых осложнений [5]. Наиболее важным результатом данного исследования оказалось не только подтверждение снижения распространенности микрососудистых осложнений в целом, но более низкая их частота при одинаковом уровне HbA1c при использовании интенсивной терапии (рис. 1) [6].

Причиной полученных различий являются более физиологичный профиль инсулинемии при назначении интенсифицированной схемы терапии и, соответственно, меньшие колебания гликемии в течение суток.

Амплитуда колебаний уровня гликемии у детей с СД 1 типа может достигать очень больших величин даже при показателях HbA1c, близких к норме. На рис. 2 представлены результаты 6-суточного мониторинга гликемии с помощью системы CGMS (continuous glucose monitoring system – система длительного мониторинга гликемии) у ребенка 4 лет, имеющего уровень HbA1c 7,8%. Несмотря на такой показатель, мы не можем оценить состояние углеводного обмена как компенсированное, учитывая колебания гликемического профиля, одним из факторов которого могут быть периодически

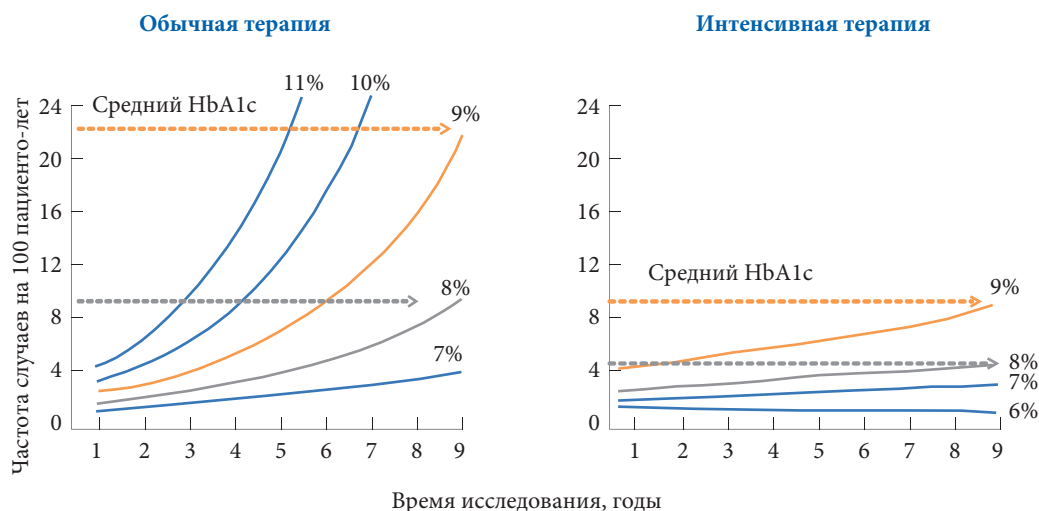


Рис. 1. Уровень гликированного гемоглобина HbA1c и частота развития диабетической ретинопатии у больных СД 1 типа на традиционной и интенсифицированной схеме введения инсулина

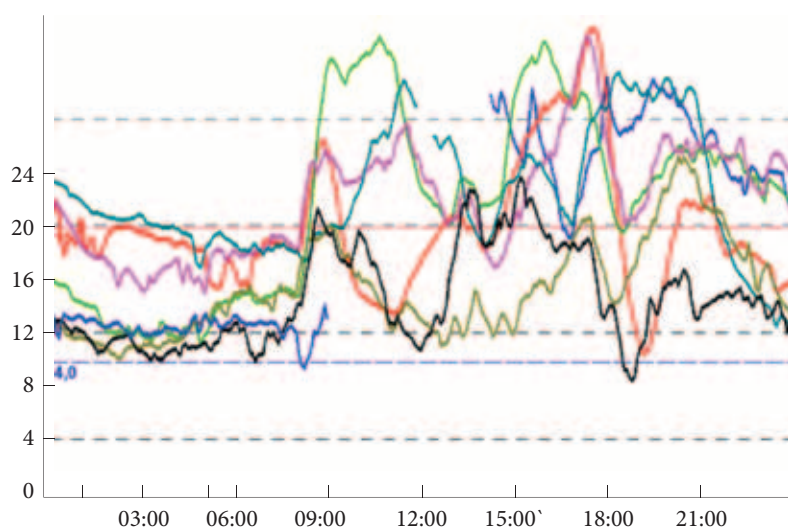


Рис. 2. Гликемический профиль (CGMS-исследование) у ребенка 4 лет с уровнем HbA1c 7,8%

наблюдаемые достаточно низкие показатели гликемии.

Современные стандарты терапии сахарного диабета у детей и подростков отражают необходимость поддержания контроля гликемии на уровне, максимально близком к нормальным показателям. Согласно последним рекомендациям ISPAD, при оптимальной компенсации СД уровень препрандиальной гликемии у больных сахарным диабетом должен находиться в пределах 5–8 ммоль/л, постпрандиальной – 5–10 ммоль/л, перед

сном – 6,7–10,0 ммоль/л, ночью – 4,5–9,0 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – < 7,5%. У детей с субоптимальной компенсацией уровень HbA1c \geq 8%, а при HbA1c \geq 9% возникает высокий риск осложнений [7].

В детском возрасте существует высокий риск развития гипогликемических реакций, в большинстве случаев препятствующих оптимальной компенсации углеводного обмена. Близкие к норме показатели гликемии в детском возрасте в большинстве случаев достижи-

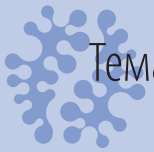


Таблица 1. Целевые значения углеводного обмена у детей и подростков (Российский консенсус, 2010)

Возрастные группы	Степень компенсации углеводного обмена	Сахар крови перед едой, ммоль/л	Сахар крови после еды, ммоль/л	Сахар крови перед сном/ночью, ммоль/л	HbA1c, %
Дошкольники (0–6 лет)	Компенсация	5,5–9,0	7,0–12,0	6,0–11,0	< 8,5 (но > 7,5)
	Субкомпенсация	9,0–12,0	12,0–14,0	< 6,0 или > 11,0	8,5–9,5
	Декомпенсация	> 12,0	> 14,0	< 5,0 или > 13,0	> 9,5
Школьники (6–12 лет)	Компенсация	5,0–8,0	6,0–11,0	5,5–10,0	< 8,0
	Субкомпенсация	8,0–10,0	11,0–13,0	< 5,5 или > 10,0	8,0–9,0
	Декомпенсация	> 10,0	> 13,0	< 4,5 или > 12,0	> 9,0
Подростки (13–19 лет)	Компенсация	5,0–7,5	5,0–9,0	5,0–8,5	< 7,5
	Субкомпенсация	7,5–9,0	9,0–11,0	< 5,0 или > 8,5	7,5–9,0
	Декомпенсация	> 9,0	> 11,0	< 4,0 или > 10,0	> 9,0

мы только в начале заболевания, особенно в период ремиссии. При стабильном течении заболевания возможно поддержание углеводного обмена на достаточно близком к нормогликемии уровне, но такие больные составляют лишь небольшую часть среди детей и подростков с сахарным диабетом. Для разных групп пациентов (например, маленькие дети или пациенты с асимптоматическими или частыми тяжелыми гипогликемиями) должны быть установлены разные целевые параметры. В связи с этим в 2006–2009 гг. ADA были предложены новые, индивидуализированные по возрасту цели контроля гликемии для детей и подростков [8].

Учитывая важность использования в клинической практике при оценке целевых уровней гликемии как степени компенсации СД (ISPAD), так и возраста (ADA), российские эндокринологи разработали таблицу, объединяющую оба подхода (табл. 1) [9].

Инсулиновые аналоги в лечении СД у детей и подростков

Исследование DCCT продемонстрировало важность оптимального гликемического контроля, достигаемого с помощью интенсивной инсулинотерапии, в снижении микроваскулярных осложнений, ассоциированных с СД 1 типа [10]. Тем не менее данное исследование явилось

проводником для разработки совершенно нового направления в диабетологии – фармакокинетической оптимизации с помощью инсулиновых аналогов, позволяющих улучшить контроль уровня глюкозы в крови и обеспечить более высокое качество жизни пациентов. Разработка аналогов человеческих инсулинов с помощью современных высокотехнологичных генно-инженерных методов ознаменовало новую эру инсулинотерапии.

Особенностью инсулиновых аналогов является профиль действия, наиболее приближенный к физиологическому в здоровом организме. Различают ультракороткие инсулиновые аналоги, действующие подобно тому, как в здоровом организме секретруется инсулин в ответ на прием пищи, и аналоги пролонгированного, беспикового действия, имитирующие собственную достаточно стабильную базальную секрецию инсулина. К первой группе аналогов относятся инсулины лизпро (Хумалог®), аспарт (НовоРапид®) и глулизин (Апидра®). Ко второй группе – инсулины гларгин (Лантус®) и детемир (Левемир®).

Кроме новых фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, отличающих инсулиновые аналоги от традиционных человеческих инсулинов, огромным их преимуществом является снижение вариабель-

ности действия, благодаря чему концентрация инсулина в крови становится более стабильной и предсказуемой, что позволяет назначать наиболее адекватные дозы препарата. Присоединение жирной миристиновой кислоты к В-цепи инсулина при создании инсулина Левемир® позволило добиться особых фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата. Миристиновая кислота обеспечивает самоассоциацию гексамеров в димеры и связь с альбумином в подкожной клетчатке, а дальнейшее повторное соединение молекул инсулина Левемир® с альбумином в плазме после всасывания препарата из подкожно-жировой клетчатки определяет длительное беспиковое, маловариабельное действие инсулина, что приводит к снижению риска гипогликемических состояний у пациентов. Благодаря более физиологичному профилю и более низкой вариабельности действия инсулина Левемир® снижается частота всех видов гипогликемий, в том числе и тяжелых, что является одним из основных ограничивающих факторов в компенсации диабета. Крупные международные (в том числе с участием России) исследования аналогов инсулина и наши собственные наблюдения в реальной клинической практике показали высокую эффективность и безопасность терапии аналогами инсулина у детей



и подростков. Применение аналогов позволяет улучшить показатели углеводного обмена и качество жизни пациентов при одновременном снижении риска гипогликемий, что чрезвычайно важно для детей и подростков [11, 12, 13, 14, 15 и др.]. Однако отсутствие данных по безопасности аналогов инсулина длительного действия у детей младшего возраста (до 7 лет) ограничивало возможность применения данных инсулинов у маленьких пациентов.

Недавно опубликовано исследование, в котором принимали участие 348 детей и подростков 2–16 лет из 35 центров в 11 странах, в том числе и в России [15]. Было продемонстрировано, что 52-недельная базисно-болюсная терапия инсулинами Левемир® и НовоРапид® в сравнении с терапией человеческим инсулином НПХ + НовоРапид® при использовании эквивалентных доз инсулина ассоциировалась с достоверно более низким риском гипогликемических состояний, в том числе ночных гипогликемий (рис. 3), при достижении сопоставимого гликемического контроля у подростков и детей с СД 1 типа, в том числе у детей в возрасте младше 6 лет.

При этом терапия инсулином Левемир® сопровождалась меньшей прибавкой массы тела, ассоциированной с инсулинотерапией (стандартизированной по возрасту и полу), динамика которой в целом соответствовала росту и возрасту детей (рис. 4).

82 из 348 пациентов составляли дети в возрасте 2–5 лет. Было показано, что в этой группе пациентов терапия инсулином Левемир® в сравнении с НПХ обеспечивает:

- более выраженное снижение уровня глюкозы плазмы натощак;
- меньшую частоту гипогликемий;
- отсутствие нежелательной прибавки веса;
- меньшую частоту побочных явлений.

Таким образом, внедрение в клиническую практику аналогов человеческих инсулинов Левемир®

и НовоРапид® расширяет возможности безопасного достижения компенсации углеводного обмена и улучшения течения заболевания у детей первых лет жизни с СД 1 типа.

Инсулиновые помпы в лечении СД у детей и подростков

Инсулиновые шприц-ручки, пришедшие на смену традиционным инсулиновым шприцам, позволяют значительно повысить точность дозирования препарата и являются более удобными в использовании. Однако с разработкой и совершенствованием инсулиновых помп,

которые, по сути, являются новым, более совершенным средством введения инсулина, появились новые возможности в достижении компенсации и повышении качества жизни больных сахарным диабетом. Особый прогресс в помповой терапии был достигнут благодаря использованию ультракоротких аналогов вместо простого инсулина, что привело к повышению эффективности подкожного введения инсулина до уровня, достигаемого при внутривенном введении. Можно отметить следующие преимущества помповой инсулинотерапии:

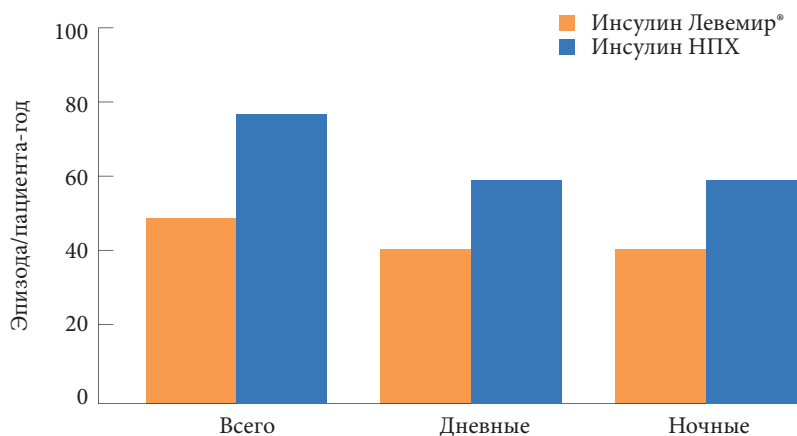
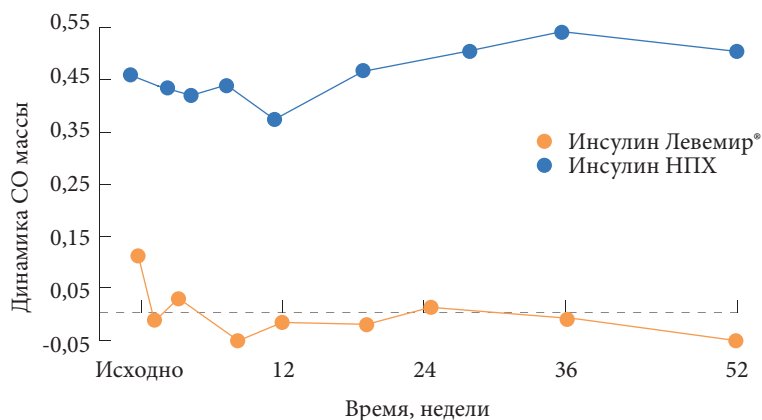


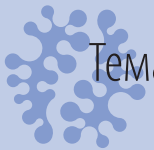
Рис. 3. Частота гипогликемии на фоне базисно-болюсной терапии Левемир® + НовоРапид® в сравнении с терапией НПХ + НовоРапид® у детей и подростков



СО – стандартное отклонение

Рис. 4. Динамика прибавки массы тела на фоне базисно-болюсной терапии Левемир® + НовоРапид® в сравнении с терапией НПХ + НовоРапид® у детей и подростков

Эндокринология



Результаты исследования (348 детей и подростков 2–16 лет из 35 центров в 11 странах, включая Россию) продемонстрировали: 52-недельная базисно-болюсная терапия инсулинами Левемир® и НовоРапид® в сравнении с терапией человеческим инсулином НПХ + НовоРапид® при использовании эквивалентных доз инсулина ассоциировалась с достоверно более низким риском гипогликемических состояний, в том числе ночных гипогликемий, при достижении сопоставимого гликемического контроля у подростков и детей с СД 1 типа, в том числе у детей в возрасте младше 6 лет.

- использование только одного вида инсулина – ультракороткого действия (который вводится в двух режимах – базисном и болюсном), что значительно снижает вариабельность его действия;
- гибкий режим подачи инсулина. В первую очередь, это возможность изменять базисную дозу инсулина многократно в течение суток, в соответствии с индивидуальной потребностью каждого пациента, а также устанавливать временную базисную дозу или даже временно отключать функцию введения базисного инсулина при физических нагрузках. Имеются сообщения, что использование большего числа базальных скоростей позволяет улучшить гликемический контроль [16]. При правильном подборе временной базальной скорости можно ожидать снижения частоты гипогликемий во время и после физической нагрузки. Болюсная доза также может подаваться в нескольких режимах

в зависимости от состава пищи и продолжительности ее приема. Использование нескольких болюсов также ассоциировано с более низким уровнем гликированного гемоглобина HbA1c [17];

- возможность подачи малых доз инсулина, с меньшим шагом, чем это позволяют делать шприц-ручки, является одним из важнейших преимуществ для маленьких детей. По нашему опыту, такая возможность также может быть полезной и для пациентов старшего возраста в начальном периоде заболевания, при небольшой потребности в инсулине, а также у пациентов, стремящихся максимально поддерживать целевой уровень гликемии;
- уменьшение количества инъекций с 4–5 и более в течение суток при использовании режима многократных введений инсулина (3 и более инъекций болюсного инсулина и 1–2 инъекции базисного инсулина) до 1 введения катетера 1 раз в 3 дня, что имеет наиболее важное значение для маленьких детей. Однако, как показывает практика, дети и в старшем возрасте положительно воспринимают существенное снижение количества инъекций.

Вопрос о необходимости или целесообразности перевода на инсулиновую помпу решается врачом совместно с родителями и пациентами. Лабильность течения диабета, невозможность добиться компенсации с помощью традиционных методов введения инсулина, разная потребность в базальном инсулине в течение суток, маленький возраст ребенка, свободный режим жизни и занятия спортом у подростков – вот далеко не полный перечень показаний для перевода на терапию с помощью инсулиновой помпы [18].

По нашему опыту, частота отказа от помповой терапии после перевода составляла 7,2%, из них 3 человека через определенное время (от 4 мес. до 2 лет) вновь вернулись к помпе. С течением времени от-

мечается снижение частоты отказов от помповой терапии (с 15,6% 7–8 лет назад до 2,9% в последние годы). По литературным данным, частота отказов в европейских и американских исследованиях в среднем составляет 5%.

Как показывают наши и зарубежные данные, эффективность помповой терапии наиболее высока в первые 2–3 года после ее начала. К настоящему времени в НИИ детской эндокринологии на инсулиновую помпу переведено около 230 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 23 лет. Уровень HbA1c в среднем исходно составлял 9,4%, спустя 1 год – 8,6%, следующие 2 года – 8,7%, затем – 8,9–9,0%. Одной из причин снижения эффективности помповой терапии является снижение мотивации к самоконтролю у подростков, что требует новых подходов к решению данной проблемы.

Подводя итог 90-летнему опыту совершенствования инсулинотерапии у больных СД 1 типа, необходимо отметить значительные достижения последних двух десятилетий, позволившие существенно повысить степень гликемического контроля и качество жизни детей и подростков с СД 1 типа. В РФ более 90% детей и подростков получают инсулиновые аналоги, все больше детей переводится на инсулиновые помпы, расходы на это частично компенсируются государством и местными органами здравоохранения. Эти инновации позволили существенно улучшить контроль и снизить распространенность специфических микрососудистых осложнений у детей и подростков с СД в России [19].

Заключение

Широкое внедрение в клиническую практику современных инсулинов, например, инсулиновых аналогов Левемир® и НовоРапид®, а также новых средств и методов введения инсулина, таких как инсулиновые помпы, позволяет безопасно добиваться значимого улучшения компенсации углеводного обмена и качества жизни у детей и подростков с СД 1 типа. ☼

Левемир® и НовоРапид®

безопасная и эффективная комбинация современных инсулинов для терапии сахарного диабета¹⁻⁵



Левемир® и НовоРапид® обеспечивают:

- Эффективный контроль гликемии^{1,2,4}
- Снижение риска гипогликемий¹⁻⁴
- Отсутствие нежелательного увеличения массы тела¹⁻⁴
- Долгосрочную эффективность и безопасность⁵

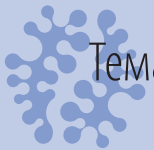
Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 11
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8-800-3333-706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com

Ссылки: 1. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K. K. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4): 622–629. 2. Raslova K., Bogoev M., Raz I. et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal–bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65. 3. Pieber T.R., Treichel H.C., Robertson L.I. et al. OP 242, EASD'05, Athens, Greece. 4. Maxeiner S., Hansen J.B., Nauck M. Switching from a Human Insulin Basal-Bolus Therapy with Insulin Detemir/Insulin Aspart Improves Glycemic Control and Reduces Hypoglycemic Episodes in Patients with Type 1 Diabetes: Results from German Subgroup of the PREDICTIVE™ Study. ADA 2006; poster 534P. 5. P.C. Bartley, M. Bogoev, J. Larsen and A. Philotheou. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal – bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *2008 Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 25, 442–449.



Левемир®
(инсулин детемир)

НовоРапид®
(инсулин аспарт)



ФГБУ ЭНЦ,
Москва

Выбор оптимальной техники инъекции при лечении сахарного диабета у детей и подростков

К. м. н. Е.А. АНДРИАНОВА

В статье описываются особенности инъекционной инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом. Даны рекомендации по подбору оптимальной длины иглы, разбирается техника выполнения подкожных инъекций.

Введение

Возникновение сахарного диабета в детском возрасте вносит значительные перемены в жизнь и самого ребенка, и всей семьи в целом. Появляется ряд ограничений, которые меняют привычный ритм и стиль жизни. К таким переменам относятся многократные ежедневные инъекции инсулина, проведение частых исследований уровня гликемии, постоянный и тщательный контроль питания и физической активности.

Как правило, первостепенное значение придается обучению детей и членов их семей правилам изменения дозы инсулинов в домашних условиях в зависимости от меняющихся условий дня, самоконтролю гликемии и глюкозурии, особенностям диетотерапии при сахарном диабете. Вопросы техники инъекций инсулина освещаются в процессе работы медицинского персонала с пациентами обычно недостаточно и, как правило, в случаях впервые выявленного сахарного диабета, когда пациенты только начинают

осваивать практику инъекций под контролем врача или медсестры. К важным аспектам методики выполнения инъекций [1] относится следующее:

- режим выполнения инъекций;
- выбор и методика применения устройств для инъекций;
- выбор, уход и самостоятельное обследование мест инъекций;
- правильная техника выполнения инъекции (включая чередование мест введения, угол введения и возможное использование кожных складок);
- осложнения при нарушении техники инъекций и как их избежать;
- оптимальная длина иглы;
- надлежащая методика утилизации средств введения инсулина.

Несмотря на то что основные вопросы техники выполнения подкожных инъекций универсальны для взрослых и детей, есть важные отличия, которые в первую очередь касаются выбора оптимальной длины иглы и техники выполнения инъекций.

Правильно сделанная инъекция предполагает введение инсулина в подкожно-жировую клетчатку (ПЖК), а не в кожу или мышцу. Подкожное введение обеспечивает полное всасывание инсулина и наиболее предсказуемый эффект его действия. Толщина подкожно-жировой клетчатки у детей и подростков в большинстве случаев меньше, чем у взрослых. Это обстоятельство существенно увеличивает риск внутримышечного введения инсулина, что влияет на скорость его всасывания и увеличивает риск развития гипогликемии.

Выбор оптимальной длины иглы

На сегодняшний день длина игл инъекционных устройств для введения инсулина (шприц-ручки и шприцы) варьирует в диапазоне от 4 до 13 мм. Данный диапазон отражает высокую вариабельность толщины подкожно-жировой клетчатки. В зависимости от локализации места введения инсулина толщина ПЖК может быть разной даже у одного пациента. Например, очень часто игла длиной 8 мм позволяет выполнить введение инсулина в ПЖК области передней брюшной стенки, но оказывается избыточной по длине для инъекций в область бедра. Чаще всего пациенты не имеют возможности применять иглы различной длины, поскольку им предоставляются иглы одного



размера в рамках программы дополнительного льготного обеспечения из средств федерального или регионального бюджетов. В связи с этим обстоятельством возрастает риск ошибок в выполнении инъекции инсулина, особенно у пациентов детского возраста и подростков с низким индексом массы тела (ИМТ). Данные исследований по измерению толщины кожи (эпидермиса и дермы) подтверждают то, что данный параметр постоянен и не зависит от пола, расы, возраста и локализации на теле [2]. Толщина кожи не превышает 2,7 мм. Толщина ПЖК, напротив, может варьировать в широком пределе и зависит от большинства вышеперечисленных факторов. Данные по толщине кожи позволяют сделать вывод: при выполнении инъекции иглами 4 мм и более под углом 90° к поверхности кожи игла всегда проникает через эпидермис и дерму и находится в подкожном пространстве. Таким образом, риск выполнения внутрикожных инъекций при полностью введенной под прямым углом игле минимален. Этот факт позволил в последнее время более активно применять для инъекций инсулина короткие иглы. На сегодняшний момент минимальная длина игл для шприц-ручек составляет 4 мм, для инсулиновых шприцев – 8 мм. Последнее обстоятельство связано с тем, что нет четкой договоренности между производителями инсулина и инсулиновых шприцев о стандартной толщине резиновых пробок для флаконированного инсулина. Тем не менее наблюдается тенденция к уменьшению длины игл и для инсулиновых шприцев. В 2013 г. в России будут доступны для применения шприцы с длиной иглы 6 мм. На выбор оптимальной длины иглы у детей и подростков также влияет то обстоятельство, что ПЖК имеет практически одинаковую выраженность у представителей обоих полов до наступления пубертата. Однако затем количество ПЖК у девочек увеличивается быстрее, чем у мальчиков. Именно поэтому мальчики

Таблица 1. Выбор оптимальной техники инъекций у детей и подростков

Длина иглы	Кожная складка	Угол наклона
Короткие (4 мм)	Только у худых	90°
Короткие (5 мм)	Да	90°
Средние и длинные (6 мм и более)	Да	45°

могут иметь более высокий долгосрочный риск внутримышечных инъекций. Растущая распространенность ожирения среди детей является еще одним фактором, который необходимо принимать во внимание.

Наиболее практичной для применения в практике инсулинотерапии является классификация игл по длине, которая минимизирует риск внутримышечного введения инсулина:

- 4–5 мм – короткие иглы;
- 6–8 мм – иглы средней длины;
- 10–13 мм – длинные иглы.

Данная классификация [3, 4, 5] позволяет стандартизировать технику выполнения подкожных инъекций для детей и подростков и объединяет такие параметры, как формирование кожной складки и угол наклона иглы к поверхности кожи в местах инъекций (табл. 1). Техника выполнения инъекций короткими иглами длиной 4 мм наиболее проста в обучении и применении. В случае применения игл длиной 4 мм не требуется формировать кожную складку, инъекцию следует выполнять под углом 90° к поверхности кожи. Для игл длиной 5 мм инъекция выполняется в кожную складку под прямым углом. Для детей и подростков с выраженным недостатком веса следует выполнять инъекции в кожную складку иглами длиной 4 мм. На сегодняшний день нет медицинских обоснований для рекомендаций применения игл длиной более 6 мм у детей и подростков. Иглами средней длины (6–8 мм) и длинными иглами (10–13 мм) инъекции инсулина выполняются под углом 45° в кожную складку. Это минимизирует риск внутримышечного введения инсулина. Таким образом, следует обучить

родителей, подростков и детей более старшего возраста, выполняющих инъекции самостоятельно, трем основным вариантам выполнения подкожных инъекций. Это дает возможность эффективно и безопасно применять иглы той длины, которые в данный момент есть в наличии (рис. 1).

Активный перевод детей и подростков на короткие иглы (4–5 мм) с привычных игл большей длины (6 мм и более) может вызвать определенное противодействие, обусловленное распространенным среди пациентов убеждением, что при инъекциях короткими иглами происходит обратное вытекание инсулина. Во избежание последнего, необходимо четко понимать, о каком виде вытекания инсулина идет речь в конкретном случае [5]:

- вытекание инсулина из шприц-ручки *до инъекции*. Чаще всего связано с неправильно накрученной иглой вследствие ошибки или использования несовместимых игл и шприц-ручек. Важно всегда проверять информацию о совместимости, которую производители указывают на упаковках. В частности, подтверждением совместимости игл является наличие данной шприц-ручки в списке совместимых, а также

Техника выполнения инъекций короткими иглами длиной 4 мм наиболее проста в обучении и применении, так как не требуется формировать кожную складку, а инъекции выполняются под углом 90° к поверхности кожи.

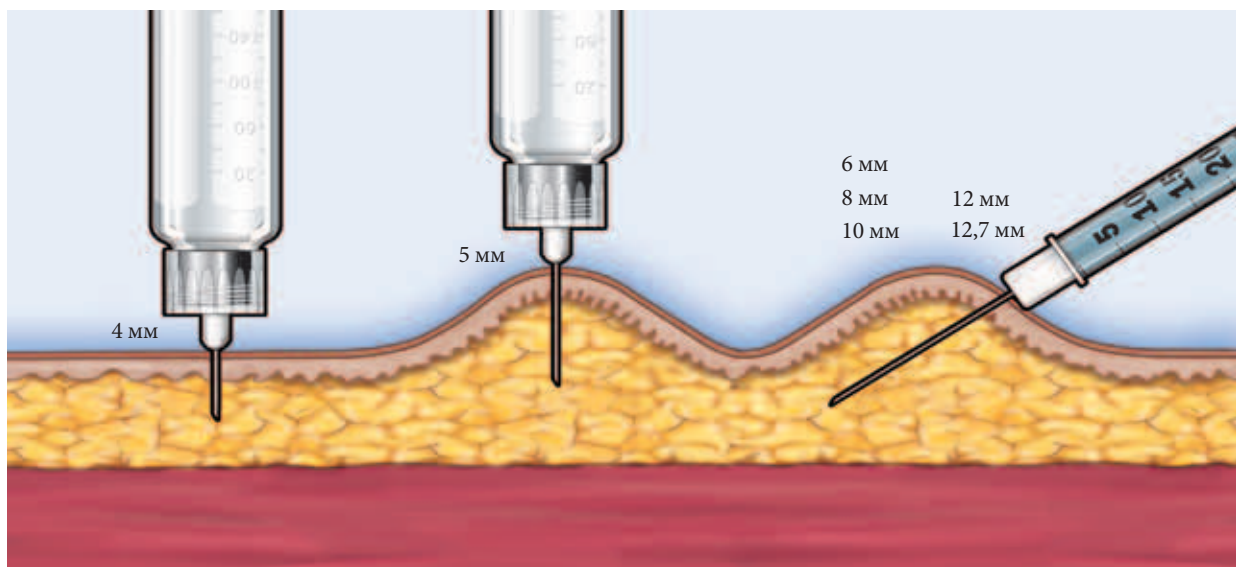
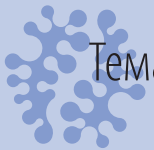


Рис. 1. Техника введения инсулина у детей и подростков в зависимости от длины иглы

указание на соответствие международному стандарту ISO EN 11608-2;

- вытекание инсулина из шприц-ручки *после инъекции*. Чаще всего связано с недостаточной длительностью выполнения инъекции, то есть игла находится в ПЖК менее 10 сек. В этом случае следует рекомендовать соблюдать правило «10 секунд», а в некоторых случаях удерживать иглу под кожей 15–20 сек;
- вытекание инсулина *из места инъекции*. Чаще всего связано с одномоментным введением дозы инсулина более 40–50 Ед. В этом случае следует разделить дозу на 2 инъекции, которые выполняются одна за другой.

Если после правильно проведенной инъекции короткими иглами (4–5 мм) вытекание инсулина сохраняется, то это свидетельствует об индивидуальной особенности

кожи, которая не перекрывает инъекционное отверстие в коже. На практике это встречается очень редко. В этом случае следует рекомендовать инъекции в глубокие слои ПЖК более длинными иглами (6 мм и более) под углом 45° для минимизации риска внутримышечного введения инсулина. По данным проведенных клинических исследований, при применении коротких игл и игл большей длины не было получено статистически достоверных различий в увеличении риска обратного вытекания инсулина [6, 7].

Психологические аспекты инъекционной инсулинотерапии

Дети и родители очень часто испытывают выраженную тревогу в связи с началом инсулинотерапии. Негативный опыт, связанный с полученными ранее болевыми ощущениями во время прививок, а также тревога родителей по поводу серьезности заболевания их ребенка создают дополнительные трудности в начале инъекционной инсулинотерапии. Страх ожидаемой боли при инъекции обычно сильнее реальных ощущений. Для снижения страха и тревоги можно предложить ребенку или родителю самостоятельно выполнить инъекцию физиологическо-

го раствора или одной единицы инсулина. По факту данная манипуляция, выполненная современными иглами, практически безболезненна. Демонстрация короткой иглы (4 мм), накрученной на шприц-ручку, позволяет ребенку и родителям убедиться, что привычный страх перед инъекциями преувеличен. Перед началом инсулинотерапии необходимо психологически подготовить в первую очередь родителей. Спокойствие и уверенность родителя – наиболее эффективные способы поддержать испуганного ребенка.

Заключение

Таким образом, применение коротких игл длиной 4 мм в инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков обосновано следующим:

- 1) минимальным риском внутримышечного введения инсулина;
- 2) простотой техники выполнения инъекций – под прямым углом без кожной складки;
- 3) дополнительным психологическим комфортом, который положительно сказывается на соблюдении режима инсулинотерапии и минимизирует случаи пропуска инъекций вследствие страха и тревоги перед выполнением инъекций у детей. ☺

Литература
→ С. 87

На сегодняшний момент минимальная длина игл для шприц-ручек составляет 4 мм, для инсулиновых шприцев – 8 мм.

В 2013 г. в России будут доступны для применения шприцы с длиной иглы 6 мм.

**Берегите места инъекций.
Рекомендуйте менять иглы чаще.
Выбирайте короткие иглы!**



Helping all people
live healthy lives



BD Микро-Файн Плюс®

Одноразовые иглы, совместимые со всеми шприц-ручками*

*СолоСтар®, ОптиКлик®, ОптиПен® Про1, ХумаПен® Люкса, ХумаПен® Люкса ДТ, ХумаПен® Эрго, ФлексПен®, НовоПен® 3, НовоПен® 3 Деми, НовоПен® 4, Биосулин® Пен, AutoPen® Classic.

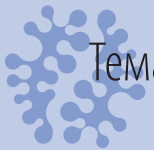
BD, BD лого и BD Микро-Файн Плюс являются собственностью Becton, Dickinson and Company © 2010 BD.

Все остальные торговые марки и знаки являются собственностью соответствующих компаний-производителей.

РУ № ФСЗ 2008/02601, 2008/02602 от 01.10.2008



Представительство компании
«Бектон Дикинсон Б.В.» (Нидерланды):
Россия, Москва, 123317,
Пресненская наб., 10, блок С, 7-й этаж,
тел.: +7 (495) 775 85 82
www.bd.com



Ночная гипогликемия у детей и подростков. Частота, осложнения, диагностика и профилактика

К. м. н. Д.Н. ЛАПТЕВ

Гипогликемия у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа представляет собой серьезную проблему. Большинство эпизодов ночной гипогликемии протекает бессимптомно и не может быть предотвращено.

Для снижения частоты и выраженности гипогликемии у детей и подростков с СД 1 типа эффективно применение системы длительного мониторинга гликемии (CGM) с функцией автоматической остановки подачи инсулина (LGS). На основании данных клинических исследований доказано, что использование инсулиновой помпы Paradigm VEO (Medtronic Mini-Med Inc., США) со встроенным сенсором глюкозы и функцией LGS снижает частоту и длительность эпизодов гипогликемии, является эффективным методом профилактики ночной гипогликемии, а также снижает риск гипергликемии у детей и подростков с СД 1 типа.

Результаты исследований Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) свидетельствуют, что целью лечения сахарного диабета (СД) должно быть достижение максимально близкого к нормальному уровня гликемии [1, 2]. У детей и подростков с СД 1 типа хороший метаболический контроль способствует нормальному росту и развитию, а также снижает риск микрососудистых осложнений [3]. Однако в педиатрической популяции пациентов с СД 1 типа труднее достичь нормального уровня гликемии, чем во взрослой. В исследовании DCCT подростки имели более вы-

сокий уровень HbA1c и больший риск тяжелой гипогликемии по сравнению со взрослыми в группе интенсифицированной терапии [4], а очень маленькие дети с СД 1 типа находились в группе высокого риска по развитию бессимптомной ночной гипогликемии [5]. У больных СД 1 типа с ночной гипогликемией связывают развитие синдрома внезапной смерти (dead in bed syndrome) [6], причем синдром возникает у больных СД 1 типа, в анамнезе у которых не фиксировалось длительных существующих осложнений. Накануне вечером эти пациенты не предъявляли каких-либо жалоб, а наутро были обнаружены в постели

мертвыми. При аутопсии причины смерти не были установлены. Еще в 1991 г. R.B. Tattersall и G.V. Gill описали 22 подобных случая у больных СД 1 типа в возрасте от 12 до 43 лет [7]. Авторы предположили, что причиной смерти этих больных СД 1 типа стала ночная гипогликемия.

Осложнения, связанные с гипогликемией

Подростки, больные СД 1 типа, и их родители нередко сталкиваются с проблемой гипергликемии по утрам. Это может быть связано как с недостатком инсулина в ранние утренние часы на фоне пубертатной инсулинорезистентности (феномен «утренней зари»), так и с избытком инсулина (феномен Самоджи). Скрытая ночная гипогликемия может привести к утренней гипергликемии, и если в связи с этим пациент или врач увеличат дозу инсулина, это может усугубить проблему [8]. Возможность подавлять секрецию инсулина в ответ на гипогликемию является важнейшим физиологическим механизмом регуляции, который отсутствует у больных СД 1 типа. Как упоминалось выше, у молодых пациентов с СД 1 типа описан синдром внезапной смерти (dead in bed syndrome) на фоне, как предполагается, удлинения интервала QT с последующей желудочковой тахикардией в ответ на ночную гипогликемию. По



данным Н. Thordarson и О. Sovik, в 1995 г. частота данного синдрома составляла порядка 6% среди всех смертей больных СД 1 типа в возрасте до 40 лет в Великобритании и скандинавских странах [9].

По данным клинических исследований, при проведении параллельного мониторинга ЭКГ и гликемии у больных СД 1 типа во время ночной гипогликемии регистрируются различные отклонения на ЭКГ: удлинение интервала QT, нарушения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного ритма [10]. Эти нарушения ритма включают в себя синусовую брадикардию (ЧСС менее 40 уд/мин), вентрикулярные и суправентрикулярные эктопические ритмы, изменения зубца Р. Указанные обстоятельства поддерживают аритмическую природу *dead in bed syndrome* на фоне гипогликемии. Как было показано во многих исследованиях, удлинение интервала QT у здоровых лиц [11] и у пациентов с СД 1 [12] и 2 типа [13] является фактором повышенного риска смерти. В одном проспективном пятилетнем исследовании под наблюдением находились 379 человек с СД 1 типа, за время наблюдения смертность составила 6,32%, причем выжившие пациенты были моложе, имели меньшее систолическое и диастолическое давление и интервал QT у них был короче, чем у умерших [12]. У больных диабетом с более выраженными изменениями интервала QT имеется тенденция к более высоким значениям уровня артериального давления, такие пациенты также в большей степени подвержены осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [14].

Частота ночной гипогликемии

Ночная гипогликемия, особенно у детей и подростков, – частое явление, при этом многие эпизоды довольно тяжелы и продолжительны [15]. Большинство эпизодов ночной гипогликемии протекает скрыто и может быть зарегистрировано только при проведении длительного мониторинга гликемии (Continuous Glucose

Monitoring, CGM). Исследование А. Ahmet и соавт. (2011) показало: частота эпизодов ночной гипогликемии у детей и подростков по данным мониторинга гликемии составляет 68% при гликемии ниже 3,9 ммоль/л, 52% при гликемии ниже 3,3 ммоль/л, 48% при гликемии ниже 2,9 ммоль/л [16]. При этом только 23% гипогликемий были зарегистрированы, остальные эпизоды протекали скрыто (рис. 1). Более того, у детей младшего возраста гипогликемия, в том числе бессимптомная, встречается гораздо чаще. Так, в исследовании R. Amin и соавт. (2003) частота ночной гипогликемии (менее 3,3 ммоль/л) у детей до 12 лет составляет 78%, при этом 91% из них протекает скрыто [17] (рис. 2). У пациентов в возрасте 20–50 лет частота ночной гипогликемии менее 3,3 ммоль/л по данным CGM составляет 62% [10].

Таким образом, гипогликемия у пациентов с СД представляет собой достаточно серьезную проблему, значимость которой порой недооценивается. Особенно это относится к ночной гипогликемии у детей и подростков, которая в большинстве случаев протекает бессимптомно и, следовательно (при отсутствии информации о гликемии), не может быть предотвращена.

Использование CGM для профилактики ночной гипогликемии

Во многих исследованиях было показано, что использование систем CGM позволяет чаще выявлять и снижать частоту гипогликемии. В 2004 г. N. Weintrob и соавт. [18] опубликовали результаты работы, в которой анализировались два 72-часовых CGM-исследования, разделенные 2,5 месяцами, у 23 детей с СД 1 типа. Данные первого исследования использовались с целью получения информации для улучшения гликемии. По сравнению с первым CGM-исследованием второе показало меньшую площадь под кривой для гипогликемии ($p = 0,04$), меньшую длительность ночной гипогликемии ($p = 0,05$)

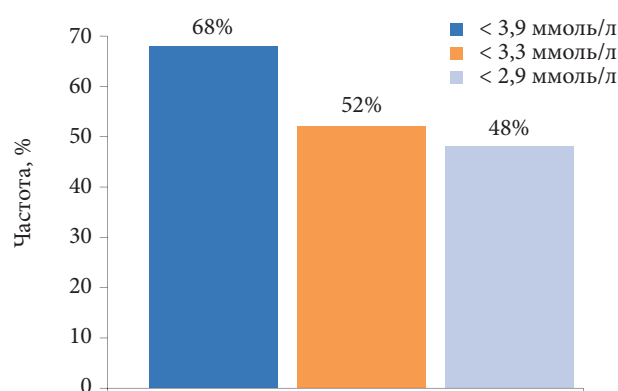


Рис. 1. Частота ночной гипогликемии у детей и подростков по данным CGM*

* Адаптировано по [15].

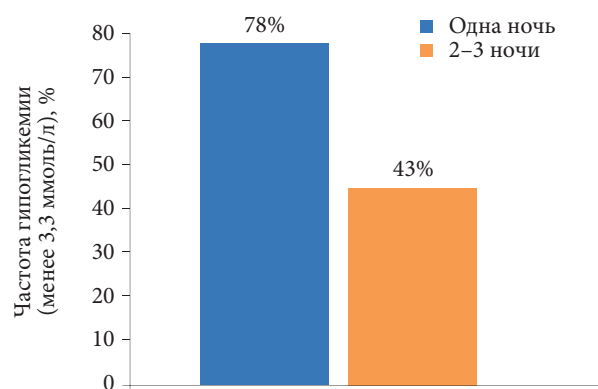
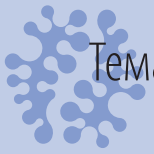


Рис. 2. Частота ночной гипогликемии у детей до 12 лет по данным CGM*

* Адаптировано по [16].

и тенденцию к меньшему числу эпизодов гипогликемии за сутки ($p = 0,1$). Авторы сделали вывод: CGM у детей и подростков может применяться для снижения частоты и выраженности гипогликемии. В 2010 г. эти данные были подтверждены результатами более масштабного, многоцентрового исследования, в котором под наблюдением находились 214 пациентов с СД 1 типа, из них 61 в возрасте 8–14 лет, 73 в возрасте 14–25 лет и 80 – старше 25 лет [19]. Во время исследования использовались системы CGM, предоставляющие данные по уровню гликемии в реальном времени. Целью иссле-



дования было определить, снижается ли частота и длительность гипогликемии при использовании CGM у пациентов с СД 1 типа и хорошим гликемическим контролем. Исследователи предположили, что информация о показателях гликемии в реальном времени в сочетании с предупреждающими сигналами тревоги в случае выхода показателей гликемии за заданные границы позволит снизить частоту и продолжительность гипогликемии у пациентов с СД 1 типа. Эти теоретические предположения были подтверждены в ходе исследования. Частота тяжелой гипогликемии снизилась с 27,7 эпизодов на 100 пациенто-лет до 15 эпизодов на 100 пациенто-лет, при этом частота тяжелой гипогликемии за время исследования достоверно не была связана с уровнем HbA1c перед началом исследования ($p = 0,26$). Таким образом, по результатам исследования было установлено, что у пациентов, регулярно использовавших CGM, достоверно увеличивалось время нахождения в пределах целевой гликемии, снижалась частота гипо- и гипергликемии.

Предотвращение гипогликемии с использованием функции Low Glucose Suspend

Пожалуй, основной целью развития технологии в области СД является разработка искусственной поджелудочной железы, или программируемого устройства «замкнутого контура» (closed-loop), то есть системы, автоматически измеряющей гликемию и на основании этих данных регулирующей введение инсулина. Еще в 1970-х гг. стали доступны первые прототипы [20]. Однако до сих пор применение систем с полностью замкнутым контуром ограничивается клиническими исследованиями [21]. Тем не менее технологии не стоят на месте, предоставляя врачам и пациентам новые возможности. Первые коммерчески доступные инсулиновые помпы появились еще в 80-х гг. прошлого века и сейчас являются широко распространенным методом ин-

сулинотерапии [22]. В 1990-х гг. появились системы CGM, первые результаты по CGM методом микродиализа были опубликованы в 1992 г. [23]. CGM с использованием иглы (катетера) и ретроспективным анализом гликемии стали доступны в клинической практике уже в конце 90-х гг. XX века [24].

Для создания системы полностью замкнутой цепи необходимы два компонента: система введения инсулина и система мониторингования гликемии. Эти системы развиваются параллельно, логичным результатом их развития является появление инсулиновой помпы со встроенным сенсором глюкозы и функцией автоматической остановки подачи инсулина (Low Glucose Suspend, LGS) – Paradigm VEO (Medtronic Mini-Med Inc., США). Как уже было сказано, применение системы CGM в реальном времени позволяет снизить частоту эпизодов гипогликемии посредством установки сигналов тревоги при достижении пороговых значений гликемии. Однако эпизоды гипогликемии часто приходится на ночное время, и пациенты не всегда реагируют на сигналы, кроме того, многие вообще не активируют функцию сигнала тревоги. Автоматическая остановка подачи инсулина на 120 минут (активация функции LGS) происходит в случае снижения гликемии ниже заданного гипогликемического порога (устанавливается пациентом или врачом) при условии, что пациент не реагирует на сигнал тревоги и в ручном режиме не отключает LGS для восстановления подачи инсулина. Иными словами, после того как функция активирована, в случае если пациент не реагирует возобновлением подачи инсулина, подача инсулина будет прекращена на 120 минут, после чего автоматически возобновится на 4 часа, даже если гликемия будет ниже установленного порога. Однако если за этот 4-часовой интервал значения гликемии упадут ниже порогового уровня, по истечении 4 часов последует следующий 120-минутный цикл остановки подачи инсулина. Целью этого алгоритма автомати-

ческого отключения и подачи инсулина является предотвращение развития кетоацидоза после активации LGS [25].

По результатам проведенных к настоящему времени клинических исследований, использование LGS коррелирует со снижением эпизодов гипогликемии у пациентов, находящихся в группе риска, и хорошо ими принимается. Использование функции LGS приводит к снижению времени ночной гипогликемии менее 2,2 ммоль/л (медиана 46,2 против 1,8 мин в день, $p = 0,02$ (LGS-выключено и LGS-включено соответственно)) [26]. Количество гипогликемических эпизодов уменьшается при использовании функции LGS (при гликемии менее 3,9 ммоль/л: $1,27 \pm 0,75$ против $0,95 \pm 0,49$, $p = 0,01$; при гликемии менее 2,2 ммоль/л: $0,28 \pm 0,18$ против $0,13 \pm 0,14$, $p = 0,005$), так же как и время, проведенное в состоянии гипогликемии (среднее, минуты в день, 101 ± 68 против 58 ± 33 , $p = 0,002$), без достоверного изменения среднего уровня гликемии ($8,1 \pm 1,3$ против $8,2 \pm 1,1$ ммоль/л) [27]. При этом при использовании LGS не наблюдается эпизодов тяжелой гипогликемии или кетоацидоза. Активация LGS не приводит к последующей гипергликемии. Так, при длительности LGS более 115 минут средний уровень гликемии при активации LGS составил $3,3 \pm 0,7$ ммоль/л, затем вырос до $5,7 \pm 2,9$ ммоль/л к концу эпизода LGS (возобновление подачи инсулина) и составил $8,3 \pm 3,8$ ммоль/л через 240 минут после активации [28]. Таким образом, использование систем CGM снижает частоту и длительность эпизодов гипогликемии и может являться методом профилактики ночной гипогликемии в группах риска. Кроме того, отметим, что инсулиновая помпа, отключающая подачу инсулина в ответ на диагностированную CGM гипогликемию, является важной вехой на пути к созданию системы автоматического введения инсулина. Алгоритм LGS безопасно и эффективно снижает риск как гипо-, так и гипергликемии. ☼

Система MiniMed Paradigm[®] Veo[™]

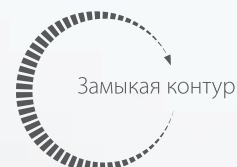
Новая эра в лечении сахарного диабета

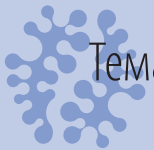


Первая инсулиновая помпа с функцией непрерывного мониторингования уровня гликемии, автоматически прекращающая подачу инсулина при низком уровне сахара крови

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

www.medtronic-diabetes.ru





НИИ детской
эндокринологии
ФГБУ ЭНЦ,
Москва

Современные принципы лечения центрального несахарного диабета у детей и подростков

К. м. н. Н.А. СТРЕБКОВА, к. м. н. Е.А. ПИГАРОВА

В настоящее время для лечения центрального несахарного диабета у детей и подростков используется синтетический аналог природного антидиуретического гормона аргинин-вазопрессина – десмопрессин. Основной формой выпуска десмопрессина являются таблетки (Минирин). Недавно на отечественном рынке появились подъязычные таблетки Минирина, не уступающие по эффективности и удобству применения таблетированной форме препарата.

Центральный несахарный диабет – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся повышенным потреблением жидкости и повышенным выделением мочи (более 2 л/м² или 2,5–3 мл/кг/час), развивающееся вследствие недостаточной секреции антидиуретического гормона [1, 2, 3, 4].

Выделяют следующие причины центрального несахарного диабета:

- наследственные (семейные формы, обусловленные мутацией гена аргинин-вазопрессина, DIDMOAD-синдром);
- врожденные аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области (септико-оптическая дисплазия, голопрозэнцефалия и др.);

- объемные образования хиазмально-селлярной области (краниофарингиомы, герминомы, ганглиобластомы, макроаденомы и др.) и состояния после их хирургического удаления;
- воспалительные заболевания (гистиоцитоз X, аутоиммунный гипофизит и др.);
- следствие черепно-мозговых травм;
- идиопатические.

Структура и функции природного антидиуретического гормона

Антидиуретический гормон (АДГ) (аргинин-вазопрессин (АВП), вазопрессин) играет основную роль в регуляции водно-электролитного баланса в организме. Он является циклическим нонапепти-

дом (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly), который соединен двумя дисульфидными мостиками между аминокислотами цистеина в позициях 1 и 6. Впервые структуру АДГ описал в 50-х гг. XX в. американский биохимик В. Дю Виньо (Vincent du Vigneaud). В 1955 г. за свое открытие в области биохимии он получил Нобелевскую премию. АДГ кодируется геном, картированным на 20-й хромосоме (20p13). Ген состоит из 3 экзонов и 2 интронов. Он кодирует препро-АВП, который состоит из сигнального пептида (1–19 кодон), АВП (20–28 кодон), нейрофизина II (НФ II) (30–124 кодон) и С-терминального гликопептида – копептина (126–164 кодон). Гормон продуцируется в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса и транспортируется вместе с белком-переносчиком нейрофизин-2 по аксонам в заднюю долю гипофиза, откуда секретируется в кровеносное русло [1, 4, 5].

АДГ индуцирует разнообразные действия: оказывает антидиуретический эффект в почках, стимулирует печеночный гликогенолиз, сокращает гладкомышечные



клетки сосудов и мезангиальные клетки и влияет на агрегацию тромбоцитов. Эти действия АДГ опосредуются через рецепторы. Выделяют три подтипа рецепторов: V1a, V1b и V2. V1-рецепторы экспрессируются в печени, гладких мышцах сосудов, головном мозге, мезангиальных клетках и тромбоцитах. V2-рецепторы обнаружены исключительно в почках. V1b-рецептор экспрессируется на аденокортикоцитах, модулируя высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ), бета-эндорфинов и пролактина из передней доли гипофиза [6].

Исторические этапы лечения центрального несахарного диабета

В настоящее время основным способом лечения детей и подростков с центральным несахарным диабетом является заместительная гормональная терапия препаратами аргинин-вазопрессина.

В 1913 г. были получены сообщения из Германии и Италии об уменьшении диуреза у пациентов с несахарным диабетом при использовании экстракта из задней доли гипофиза. В 1922 г. Г. Блумгарт (Herman L. Blumgart) показал возможность интраназального применения экстракта. На основе экстрактов был создан ряд препаратов, но они имели побочные эффекты: короткий период действия и влияния на другие органы-мишени для АДГ.

В 1972 г. был создан синтетический аналог АДГ [7]. Основой современных аналогов природного АДГ является 1-дезамино-8-D-аргин-вазопрессин (DDAVP). В отличие от синтезируемого в организме, в структуре DDAVP есть некоторые изменения – дезаминирование цистеина в 1-й позиции, а также замена L-аргинина на D-аргинин в 8-м положении. Вышеперечисленные модификации молекулы АДГ приводят

к отсутствию у препарата сосудосуживающего эффекта и влияния на гладкую мускулатуру внутренних органов, выраженному антидиуретическому действию и более длительному периоду полувыведения по сравнению с природным аналогом.

Для лечения центрального несахарного диабета синтетические препараты АДГ с успехом применяются уже более 30 лет. Формы введения десмопрессина различны. Вначале препарат был изготовлен для интраназального введения, но данная лекарственная форма имеет ряд неудобств и вызывает побочные явления со стороны слизистой оболочки носовых путей. Следующим этапом в развитии фармакотерапии несахарного диабета был выпуск таблетированной формы десмопрессина (Минирин, Ferring, Германия). Недавно появилась новая форма – подъязычные таблетки (Минирин таблетки подъязычные, Ferring,



XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24 – 27 февраля 2012 года

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

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **II Форума детских медицинских сестер и I Евразийского форума по редким болезням**. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

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

На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

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

На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конкурс научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставках, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2012»

25 – 27 февраля 2012 года

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

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет **19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

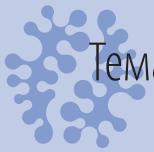
Основные разделы выставки:

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

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

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

e-mail: zmir@sumail.ru



Германия). Пероральные препараты десмопрессина (Минирин таблетированная форма/Минирин таблетки подъязычные) имеют ряд преимуществ: возможность индивидуально подобрать дозу препарата для каждого пациента; возможность терапии основного заболевания при наличии ринитов различной этиологии; отсутствие влияния приема пищи и необходимости запивать препарат при использовании подъязычных таблеток.

Начальные дозы для детей и подростков препарата Минирин таблетированная форма/Минирин таблетки подъязычные составляют 0,05–0,1 мг / 30–60 мкг в 2–3 приема, которые подбираются под контролем количества выпитой и выделенной жидкости. При появлении жалоб на отеки и выраженную головную боль, а также при изменении электролитов крови необходимо снижение дозы десмопрессина [3, 4, 8, 9, 10].

Собственный клинический опыт

В детском отделении ФГБУ ЭНЦ использовалась новая форма десмопрессина – Минирин таблетки подъязычные – у пациентов с установленным диагнозом центрального несахарного диабета различной этиологии, получавших ранее терапию таблетированной формой Минирина.

Терапию получали 15 человек в возрасте до 18 лет, среди них 5 девочек и 10 мальчиков. Причины центрального несахарного диабета у детей были различными: герминативно-клеточная опухоль выявлена у 2 человек, гистиоцитоз X – у 1 человека, гипофизит – у 2 человек, краниофарингиома – у 10 человек. Всем пациентам диагноз центрального несахарного диабета был установлен ранее на основании комплексного обследования. Все пациенты ранее получали терапию таблетированными формами десмопрессина (Минирин таблетки) в суточной дозе от 0,3 мг/сут (в три приема) до 0,6 мг/сут (в три приема). Все пациенты были компенсированы по несахарному диабету.

Перевод с таблетированной формы на таблетки подъязычные осуществлялся по схеме:

Минирин таблетки подъязычные	=	Минирин таблетки
0,1 мг	=	60 мкг
0,2 мг	=	120 мкг

При переводе суточные дозы Минирина таблеток подъязычных составили от 180 мкг/сут до 360 мкг/сут. На фоне проводимой терапии оценивался биохимический анализ крови (показатели электролитов, осмолярность крови), а также суточный диурез. Не было выявлено отклонений в электролитах крови. Цифры суточного диуреза на фоне терапии лекарственными формами Минирин таблетки подъязычные и Минирин таблетки не отличались.

За время наблюдения не было отмечено побочных эффектов. Переносимость препарата была хорошей. Многие пациенты после использования подъязычных таблеток захотели остаться на данной форме препарата.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

- Минирин таблетки подъязычные являются эффективным средством лечения центрального несахарного диабета;
- по своим характеристикам и эффективности Минирин таблетки подъязычные не уступает зарекомендовавшей себя ранее таблетированной форме Минирина;
- Минирин таблетки подъязычные имеют ряд неоспоримых достоинств: отсутствие связи приема препарата с приемом пищи, отсутствие необходимости запивать препарат водой. Это особенно важно у пациентов маленького возраста, тяжелых реанимационных больных.

Обсуждение

В настоящее время оральный лиофилизат десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные) широко зарекомендовал себя как для ле-

чения ночного энуреза у детей и подростков, так и для лечения центрального несахарного диабета. По данным исследователей из Дании, по результатам проведенного исследования, в котором оценивались фармакодинамика и эффективность применения препарата Минирин таблетки подъязычные, были сделаны выводы о возможности применения данного препарата у пациентов с центральным несахарным диабетом [11].

Существует много сообщений и рандомизированных исследований о применении орального лиофилизата десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные) в лечении ночного энуреза у детей (старше 5 лет) и подростков. В одном исследовании оценивалось предпочтение пациентов в отношении формы препарата (Минирин таблетки и Минирин таблетки подъязычные), эффективность, безопасность, комплаентность и простота в использовании. Согласно полученным данным, было выявлено статистически значимое различие в предпочтении Минирин таблеток подъязычных, а также более высокая комплаентность пациентов, получавших этот препарат. Эффективность и удобство использования были высоки при применении обеих форм десмопрессина. Ни об одном серьезном побочном эффекте не сообщалось [12].

Не всегда перевод пациентов с таблетированной формы Минирина на подъязычные таблетки Минирин осуществляется согласно приведенной выше схеме. Для некоторых пациентов требуется коррекция дозы десмопрессина. Несмотря на то что Минирин таблетки подъязычные относительно недавно появились на отечественном рынке (дата государственной регистрации – 19.11.2010 согласно государственному реестру лекарственных средств), они успели зарекомендовать себя как качественный и эффективный препарат для лечения центрального несахарного диабета. ☼

Эндокринология

НОВЫЙ Минирин®

десмопрессин
ТАБЛЕТКИ
ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ 60/120 мкг

**Новая современная лекарственная форма
для лечения несахарного диабета центрального генеза**



ПРЕИМУЩЕСТВА

- **Мгновенно растворяется во рту**
- **Не требует приёма жидкости**
- **Высокая биодоступность**

доза 60 мкг Минирин таблеток подъязычных эквивалентна дозе 0,1 мг Минирин таблеток;

доза 120 мкг Минирин таблеток подъязычных эквивалентна дозе 0,2 мг Минирин таблеток.



ООО "Ферринг Фармасетикалз"
115054, Москва, Космодамианская наб. 52/4
Тел.: (495) 287 03 43
Факс: (495) 287 03 42
E-mail: info@ferring.ru
www.ferring.ru

Применяется по назначению врача.
Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
Информация для специалистов здравоохранения.

UM/001/01/2012



ФГБУ ЭНЦ,
отделение
эндокринной
гинекологии
с группой скрининга
и профилактики
репродуктивных
нарушений

Современные аспекты предгравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом

Д. м. н. О.Р. ГРИГОРЯН, д. м. н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА

Беременность представляет собой сложное метаболическое состояние, включающее в себя резкие изменения в секреции гормонов на фоне возрастающих потребностей в богатых энергией соединениях, необходимых для роста и развития плода. У женщин с диагностируемым сахарным диабетом (СД) всегда больший риск развития акушерских осложнений, которые можно предотвратить, учитывая факторы риска развития СД, критерии ранней диагностики, алгоритм ведения беременности, а также при условии тщательного ведения послеродового периода.

В ретроспективных исследованиях был выявлен ряд патологий репродуктивной системы у женщин с сахарным диабетом [СД]. К ним относятся позднее менархе и ранняя менопауза, задержка овуляции и большая частота нарушений менструального цикла. В одном из ретроспективных анализов была отмечена положительная корреляция между длительностью диабета и поздним началом менархе (даже при учете возраста наступления менархе у матерей обследуемых). При наблюдении за группой женщин репродуктивного возраста с диабетом было установлено, что примерно 20% не смогли забеременеть в течение 2 лет. Неспособность самостоятельного зачатия ассоциировалась с более ранним началом диабета и более высокими дозами ежедневно вводимого инсулина [1]. Механизмы, определяющие низкую фертильность женщин с диабетом, не до конца

изучены. Они могут быть связаны с нарушением функций гипоталамо-гипофизарной системы: снижением выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) в ответ на гонадотропин-рилизинг-гормон, снижением базальных концентраций ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижением концентрации тиреотропина, что приводит к снижению концентрации тироксина и нарушению синтеза или выброса пролактина и др. СД также может влиять на репродуктивную систему через инсулинозависимые процессы в клетках яичников. Действительно, у крыс с диабетом, вызванным аллоксаном, масса яичников снижена. Вероятно, это является результатом снижения влияния гонадотропинов на яичники. Было также обнаружено, что в зернистых клетках, взятых у женщин с диабетом, значительно снижен уровень синтеза прогестерона при стимуляции инсулином даже при условии хорошего контроля гликемии [2].

Таким образом, гипергликемия при диабете, по-видимому, влияет на различные отделы репродуктивной системы. Следовательно, улучшение контроля гликемии теоретически должно увеличить фертильность женщин с СД. Анализ таблиц продолжительности жизни выявляет, что в группе женщин с диабетом общая частота беременностей в каждой контрольной временной точке в течение 24 месяцев была ниже, чем у женщин без диабета. Кроме того, частота зачатий была выше у женщин с хорошим контролем гликемии, что оценивалось по уровню гликированного гемоглобина [1].

Возможность увеличения риска спонтанного аборта (СА) у женщин с диабетом до сих пор является предметом научных дискуссий. По данным обзора 58 исследований, результаты которых были опубликованы в период 1940–1988 гг., общая частота СА составляет 10% и соответствует таковой в общей популяции. Однако большая часть этих исследований имела методологические погрешности, которые затрудняют интерпретацию результатов. По данным проспективных, тщательно спланированных исследований, частота СА в течение беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа составляет 15–30% [3]. Недавно опубликованное обширное ретроспективное исследование из Дании выявило, что частота СА у женщин с СД 1 типа составляет 17,5%, в отличие от популяции здоровых женщин, где частота СА



равна 10–12%. Некоторые исследователи установили связь между СА и плохим контролем гликемии (более высокий уровень гликированного гемоглобина) в первом триместре беременности. Кроме того, возникновение СА определялось качеством контроля гликемии в период, близкий к зачатию, а не в период, предшествовавший выкидышу [3].

Увеличение риска СА во время беременности при диабете наиболее вероятно связано с токсическим воздействием на развивающийся эмбрион. Это может привести к дегенерации эмбриона и появлению пустого плодного яйца (анэмбрионии) или порокам развития, несовместимым с внутриматочной жизнью. Другие возможные причины СА при плохом контроле гликемии – это аномальная плацентация и васкуляризация и, вероятно, более высокая частота хромосомных аномалий [3]. До сих пор обсуждается вопрос о существовании порога гликемии, над которым повышается риск СА у женщин с диабетом. В исследовании «Диабет на ранних этапах беременности» (The Diabetes in Early Pregnancy, DIER) пороговый эффект гликемии обнаружен не был: чем выше был уровень HbA1c в первом триместре беременности, тем больше был риск возникновения СА. Подобная зависимость по типу «доза – эффект» между неадекватным контролем гликемии и СА была продемонстрирована G.L. Nielsen и соавт. Таким образом, очевидно, что улучшение контроля гликемии до зачатия уменьшает риск СА [4].

Врожденные пороки развития (ВПР) – это главная причина перинатальной смертности среди детей, рожденных от матерей с диабетом. В структуре перинатальной смертности детей, рожденных от матерей с диабетом, на ВПР приходится 50%, а рожденных от здоровых матерей – 20–30%. Женщины, заболевшие диабетом до беременности, имеют повышенный риск развития пороков у плода. Даже если гипергликемия натошак выявлена впервые во

время беременности и с большой долей вероятности женщина до этого не имела диабета, существует повышенный риск возникновения врожденных пороков развития у потомства, что подтверждает способность гипергликемии увеличивать частоту вышеуказанной патологии [5].

В нескольких исследованиях была установлена взаимосвязь между ВПР и плохим контролем гликемии у женщин с диабетом: более высокая концентрация HbA1c в течение первого триместра беременности определяла повышенный риск развития ВПР. В трех исследованиях был обнаружен пороговый эффект гликемии в отношении повышенного риска ВПР; кроме того, установлено, что риск возникновения ВПР повышается при наличии диабетической ангиопатии у матери [5, 6].

В последние годы в центрах, специализирующихся на интенсивном лечении беременных с диабетом, отмечено снижение частоты ВПР по сравнению с началом 1980-х, что связано с заблаговременным назначением фолиевой кислоты до и во время беременности. Однако общая частота ВПР, по данным опубликованных обзоров за период до 2008 г., остается на уровне 4,2–9,4%, что в несколько раз выше, чем в основной популяции. О том, что дефицит фолиевой кислоты у беременных приводит к развитию врожденной патологии центральной нервной системы у детей, известно уже на протяжении 50 лет. Дефекты нервной трубки – один из самых серьезных врожденных пороков, spina bifida и анэнцефалия – наиболее часто встречающиеся среди них. По статистике, каждый год в мире рождается 500 000 детей с такими аномалиями. Еще в 1964 г. журнал Lancet опубликовал результаты ливерпульского исследования, в котором из 98 женщин, родивших детей с дефектами центральной нервной системы, у 54 было установлено нарушение метаболизма фолиевой кислоты. В норме в течение 28 дней после оплодотворения развитие нервной трубки плода за-

вершается, и очень важно, чтобы в этот период беременные принимали фолиевую кислоту. Однако часто на этом сроке женщины еще не знают о своей беременности. Дефекты нервной трубки развиваются вследствие нарушений ее закрытия либо, в некоторых случаях, в результате повторного открытия. Анэнцефалия приводит либо к мертворождению, либо к скорой смерти после рождения, в то время как новорожденные со spina bifida сегодня выживают, особенно при интенсивном лечении и хирургических вмешательствах. Эти дети чаще всего становятся тяжелыми инвалидами с парализмами и нарушениями газовых функций. В легком варианте это кифозы и сколиозы.

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях (в том числе в акушерской практике) и ее связи с недостатком фолиевой кислоты. K.S. McCully доказал связь между повышенным уровнем гомоцистеина (ГЦ) в крови, нарушением метаболизма или недостатком фолиевой кислоты и ранним развитием атеросклероза. Впоследствии во многих исследованиях была доказана роль ГГЦ в патогенезе раннего инфаркта миокарда и тромбоваскулярной болезни, развитии тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпилепсия) и др. Имеются данные о наличии корреляции между ГГЦ и развитием синдрома Дауна. В последние же годы ГГЦ связывают с акушерской патологией, включая привычные выкидыши, гестозы, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), плацентарную недостаточность, задержку внутриутробного развития плода (ЗВУР). Гомоцистеин метаболизируется путем реметилиляции или транссульфурации. Процесс метаболизма происходит с участием витаминов – фолие-

эндокринология



вой кислоты и ее производных – фолатов – в качестве кофакторов, а также V_2 , V_6 , V_{12} и других. Нормальное содержание фолатов в крови у небеременных составляет 5–15 мкмоль/л. При уровне ГЦ 16–30 мкмоль/л диагностируется легкая форма ГЦ, 31–100 мкмоль/л – средняя, более 100 мкмоль/л – тяжелая. Однако у беременных концентрация ГЦ в крови значительно ниже, чем у небеременных, и составляет в норме 3–4 (до 5) мкмоль/л.

На ранних сроках беременности ГЦ может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, с невынашиванием беременности. На более поздних сроках (II, III триместры) – с развитием хронической плацентарной недостаточности, ПОНРП, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряда осложнений периода новорожденности. Согласно данным А.Д. Макацарии (2001), мутация МТНFR и сопровождающая ее ГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, ЗВУР, антенатальной гибелью плода, ГЦ определяется в 22% случаев. ГЦ также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего гестоза. При гестозе происходит достоверное повышение содержания ГЦ в крови по сравнению с неосложненной беременностью и имеется прямая корреляция со степенью тяжести гестоза. Все эти утверждения в равной степени относятся и к мутации МТНFR, которая является самой частой причиной ГЦ. При всем многообразии проявлений и причин патогенетическая профилактика и лечение ГЦ различного генеза подразумевает назначение фолиевой кислоты не позднее чем за 4 недели до зачатия и до 12-й недели беременности включительно в дозе не менее 5 мг (Фолацин, «Ядран», Хорватия), а при вы-

раженном дефиците фолата, при гомозиготной мутации МТНFR и средней и тяжелой ГЦ доза фолиевой кислоты увеличивается до 6–8 мг в сутки.

Таким образом, для предотвращения серьезных ВПР при беременности у женщин с диабетом следует концентрировать усилия на контроле гликемии и назначении фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/сутки (Фолацин, «Ядран», Хорватия) в периконцепционном периоде. Очевидно, что при неадекватном контроле гликемии, аномально высоких значениях HbA1c и ГЦ риск развития ВПР у плода повышается [7].

Несмотря на несомненные успехи в достижении адекватного контроля гликемии при подготовке к беременности, все еще типична ситуация, когда у большинства женщин с СД беременность наступает на фоне декомпенсации заболевания. Специализированные центры прилагают большие усилия и задействуют серьезные ресурсы для изменения этой ситуации. В этой связи отметим: наряду с очевидными преимуществами в отношении клинического исхода беременности, адекватная подготовка к беременности выгодна и с фармакоэкономической точки зрения, поскольку проведение лечения во время беременности увеличивает затраты.

Целевые уровни гликемии для женщин с диабетом в периконцепционном периоде в настоящее время еще не определены. Несмотря на то что в проспективных рандомизированных клинических исследованиях не было определено четких целей контроля гликемии, большинство специалистов рекомендуют строгий контроль гликемии у данной категории больных. Строгий контроль гликемии способствует благоприятному исходу беременности, однако эти успехи следует соотносить с потенциальным увеличением заболеваемости, связанной с гипогликемией у женщин с СД 1 типа [5].

При СД 1 типа, как правило, имеется нарушение регуляции концентрации глюкозы крови

и снижение чувствительности к гипогликемии. Обычно в течение 5 лет от манифестации диабета начинает нарушаться секреция глюкагона в альфа-клетках островков поджелудочной железы. У пациентов с длительностью СД 10 лет и более выявляется нарушение компенсаторного выброса адреналина при гипогликемии. Как правило, у пациентов с диабетом секреция адреналина отсрочена (происходит при более низких концентрациях глюкозы) и снижена (более низкая пиковая концентрация адреналина) по сравнению со здоровыми людьми. Нарушение выброса адреналина в ответ на гипогликемию у этих пациентов происходит из-за снижения чувствительности к гипогликемии, отсутствия ощутимых реакций вегетативной нервной системы на гликемию – тахикардии, тремора и выраженного потоотделения. Следовательно, многие пациенты не могут распознать надвигающуюся угрозу падения уровня глюкозы в крови и не предпринимают никаких действий для предотвращения нейрогликопении. Как только развивается нейрогликопения, сильно ухудшается способность распознать опасность и действовать адекватно, поэтому может произойти дальнейшее ухудшение состояния больного вплоть до возникновения судорог, комы и даже смертельного исхода [8].

Нарушение компенсаторных реакций происходит вследствие естественного течения заболевания. Кроме того, интенсивная инсулинотерапия сама по себе может негативно повлиять на способность организма реагировать на гипогликемию. Действительно, пациенты с хорошим контролем диабета часто переносят снижение концентрации глюкозы плазмы до субнормальных значений без появления симптомов гипогликемии. У таких пациентов для возникновения симптомов гипогликемии и запуска компенсаторных реакций требуются более низкие концентрации глюкозы по сравнению с пациентами с менее строгим контролем. Таким обра-



зом, замыкается порочный круг ятрогенной гипогликемии у пациентов, получающих интенсифицированную инсулинотерапию. Строгий контроль концентрации глюкозы в крови предрасполагает к гипогликемии, которая наиболее выражена у пациентов с нарушением ответных реакций и снижением чувствительности к гипогликемии. Интенсифицированная инсулинотерапия еще больше компрометирует систему компенсаторных реакций и увеличивает риск гипогликемии. Возникающие вследствие этого повторные эпизоды гипогликемии, в свою очередь, нарушают компенсаторные реакции [9]. Беременность сама по себе способствует угнетению компенсаторных реакций. По данным D.R. Coustan и соавт., среди 22 женщин с СД 1 типа, распределенных в группы интенсивной и помповой инсулинотерапии методом случайной выборки, частота умеренной и выраженной гипогликемии составила 72% и 46% соответственно [10]. I.M. Evers и соавт. проанализировали когорту 278 беременных женщин с СД 1 типа и выявили, что до беременности тяжелой гипогликемией встречалась с частотой 25%, а в первом триместре беременности – с частотой 41% [11, 12]. В работе J.L. Kitzmiller и соавт. среди 84 женщин, которые до беременности посещали специализированный медицинский центр, 58% переживали от 1 до 17 эпизодов гипогликемии за неделю в течение первых 7 недель беременности [13]. W.F. Rayburn и соавт. установили, что 36% беременных женщин с СД 1 типа испытывали эпизоды тяжелой симптоматической гипогликемии во время беременности, причем чаще всего эти эпизоды возникали во время сна между полночью и 8 часами утра. Подобные результаты были получены группой исследователей (E. Hellmuth и др.), которые в течение ночи каждый час определяли концентрацию глюкозы в крови у 53 женщин на протяжении I триместра беременности и установили, что 37% испытывали ночную гипогликемию.

У всех беременных, кроме одной женщины, гипогликемия носила бессимптомный характер [5]. По данным R. Kimmerle и соавт., частота тяжелой гликемии составила 41% среди 77 женщин с СД 1 типа, причем большая часть эпизодов приходилась на первую половину беременности [14]. В исследовании 84 беременных с СД 1 типа M. Miodovnik и соавт. установили, что значительная гипогликемия, требующая постороннего вмешательства, встречалась в 71% случаев, с наибольшей частотой между 10-й и 15-й неделями беременности. 34% пациенток имели хотя бы один эпизод тяжелой гипогликемии, которая приводила к судорожным приступам, потере сознания, травме и требовала экстренного назначения глюкагона или внутривенного введения глюкозы [15]. В работе S.G. Gabbe и соавт. в небольшой группе женщин, получавших помповую инсулинотерапию во время беременности, не было отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии. У тех же беременных, которые были переведены на такую терапию, отмечалось значительное уменьшение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии [16]. Таким образом, лечение с помощью помповой инсулинотерапии во время беременности может предотвратить колебания концентрации глюкозы, от которых, по-видимому, зависит частота и тяжесть гипогликемии. Хотя опасения в отношении гипогликемии в первую очередь касаются беременных с диабетом, следует рассмотреть потенциальные эффекты материнской гипогликемии на развивающийся плод. Исследования *in vivo* и *in vitro* на эмбрионах крыс и мышей выявили зависимость между короткой и продолжительной гипогликемией и увеличением частоты врожденных пороков у плода. Однако влияние материнской гипогликемии на развитие человеческого плода и исход беременности в настоящее время в достаточной мере не изучено. Согласно данным первых работ по обследованию женщин, получавших психиа-

У беременных женщин с СД 1 типа чаще используется интенсифицированная схема инсулинотерапии, включающая одну или больше инъекций инсулина средней длительности действия для достижения адекватного препрандиального уровня сахара в крови и инъекции инсулина короткого действия перед каждым основным приемом пищи для предотвращения постпрандиальной гипергликемии. Средняя потребность составляет 0,86 Ед/кг в первом триместре беременности; 0,95 Ед/кг во втором триместре и 1,2 Ед/кг в третьем.

трическое лечение инсулиновым шоком, существует взаимосвязь между тяжелой гипогликемией во время первого триместра и неблагоприятным исходом беременности [17]. Однако ни одно исследование с участием беременных с СД 1 типа, проведенное после D.J. Impastato и соавт. (1964), не выявило зависимости между материнской гипогликемией и неблагоприятным исходом для плода [8]. В двух независимых друг от друга работах гипогликемия в третьем триместре у женщин с СД 1 типа ассоциировалась с патологическими изменениями базовой частоты сердечных сокращений плода и вариабельности сердечного ритма. В клинических исследованиях умеренной гипогликемии у беременных женщин с СД 1 типа не было обнаружено патологических изменений в частоте сердечных сокращений или поведении плода. A.O. Björklund и соавт. выявили увеличение двигательной активности плода и реактивности сердечного ритма, а также отсутствие патологических изменений формы волны скорости кровотока в почечной артерии во время умеренной гипогликемии. T. Lapidot и соавт. исследовали энергопотре-



бление в мозге плодов кроликов в условиях материнской гипогликемии и предположили, что в условиях гипогликемии мозг плода способен использовать лактат в качестве источника энергии, защищая плод от материнской гипогликемии [9]. До последнего времени женщинам с некомпенсированным диабетом чаще рекомендовали избегать наступления беременности из-за возможности прогрессирования заболевания и осложнений, а также из-за опасения ее неблагоприятного исхода. На самом деле большинство женщин с некомпенсированным диабетом, получавших специализированную пренатальную помощь, могут рассчитывать на благоприятный исход беременности без серьезного вреда для собственного здоровья или здоровья новорожденного [1].

Диабетическая нефропатия – это прогрессирующее заболевание, которое поражает от 30% до 40% пациентов с диабетом, а также наиболее частая причина возникновения такого состояния, как терминальная почечная недостаточность. Как минимум четыре фактора, связанных с беременностью, гипотетически могут увеличить риск развития нефропатии.

1. Во время нормальной беременности уровень клубочковой филь-

трации увеличивается на 40–60%. В связи с тем что диабетическая нефропатия является следствием клубочковой гиперфльтрации, это может спровоцировать развитие и прогрессирование нефропатии.

2. Артериальная гипертензия и преэклампсия, возникающие на фоне беременности, встречаются у 15–20% женщин с диабетом и у большего числа беременных с нефропатией. Системная артериальная гипертензия играет важную роль в прогрессировании нефропатии, поэтому гипертензивные расстройства при беременности могут оказать негативное влияние на функцию почек.

3. Диета с большим содержанием белка может привести к увеличению клубочковой фильтрации. Таким образом, большее, чем необходимо беременным, содержание белка в пище может потенцировать клубочковую гиперфльтрацию и ускорить естественное течение диабетической нефропатии.

4. Так как ингибиторы АПФ неблагоприятно влияют на беременность, эти замедляющие прогрессирование нефропатии препараты во время беременности отменяют [9].

Наоборот, строгий контроль гликемии, рекомендуемый во время беременности, может оказать благоприятное воздействие на протекание нефропатии. По этой причине очень сложно предсказать общее влияние беременности на диабетическую нефропатию [18]. На данный момент проведено лишь несколько исследований ранних и поздних эффектов беременности на функцию почек. Эти исследования включали относительно небольшое число беременных женщин, а в большей части исследований не выделялась контрольная группа [9].

Беременность у женщин с микроальбуминурией или манифестной нефропатией часто связана со значительным увеличением протеинурии. Чаще всего это явление острое и транзиторное, а массивная протеинурия, развившаяся во

время беременности, регрессирует после родов до прежнего уровня. В большей степени пациентов беспокоят потенциальные отсроченные эффекты беременности на течение нефропатии, однако, как правило, практикующий врач затрудняется с ответом на этот вопрос [9].

Наихудший перинатальный исход отмечается у женщин, имеющих явное нарушение почечной функции со снижением клиренса креатинина и увеличением концентрации креатинина в плазме. Хороший контроль артериального давления имеет первостепенную важность для оптимизации исхода беременности. Хотя в случае беременности выбор антигипертензивных препаратов несколько ограничен (использование ингибиторов АПФ во время беременности противопоказано из-за их потенциального токсического действия на плод), чаще всего используются метилдопа, нифедипин, альфа-адреноблокаторы. Целевое давление у таких пациенток – 130/80 мм рт. ст. [16, 18].

В течение последних двух десятилетий выживаемость детей, рожденных матерями с диабетической нефропатией, стабильно держалась на уровне около 100%. Однако большая часть новорожденных родились раньше срока. Это обуславливает более высокий риск отдаленной детской заболеваемости. Женщина с диабетической нефропатией вполне может ожидать рождения жизнеспособного ребенка, однако эти женщины, скорее всего, будут иметь осложненное течение беременности, которое потребует наблюдения специалистов и интенсивного лечения [9].

Диабетическая ретинопатия, как правило, начинается с фоновой ретинопатии с развитием капиллярных микроаневризм, избыточной сосудистой проницаемостью и формированием окклюзии сосудов. Далее заболевание переходит в фазу пролиферативной ретинопатии с пролиферацией кровеносных сосудов и формированием фиброзной ткани, сокращением

При гестационном сахарном диабете назначение инсулина показано в том случае, если препрандиальный уровень глюкозы превышает 105 мг/дл или постпрандиальный уровень глюкозы превышает 140 мг/дл через 1 ч после еды или 120 мг/дл через 2 ч после еды. Расчетная доза составляет 0,2 Ед инсулина НПХ на кг массы тела один раз в день утром или на ночь (в зависимости от времени суток, когда больше выражена пиковая концентрация глюкозы).



эндокринология

фиброзной ткани и стекловидного тела, кровоизлияниями, что в конце концов приводит к слепоте. Через 20 лет от начала диабета практически у 100% пациентов с манифестацией СД до 30-летнего возраста развивается диабетическая ретинопатия. Примерно 50% из них имеют пролиферативную ретинопатию. Именно поэтому большая часть беременных женщин с ранним началом СД 1 типа к моменту наступления беременности уже имеют определенную степень диабетической ретинопатии. В некоторых случаях к началу беременности ретинопатия уже прогрессировала до пролиферативной фазы [9, 16].

Риск прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии в пролиферативную (у небеременных женщин) прямо зависит от степени ретинопатии на момент осмотра. В этой связи у пациентов с СД очень важно регулярно проводить исследование глазного дна и своевременно – лазерную фотокоагуляцию. Часто лазерная фотокоагуляция позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания, что в комбинации с другими методами лечения, такими как витректомиа, значительно улучшает прогноз для пациентов с диабетической ретинопатией [1, 9, 16].

В отличие от нефропатии, наличие ретинопатии само по себе не оказывает неблагоприятных эффектов на исход беременности. Некоторые женщины имеют сочетание ретинопатии и нефропатии, но, по-видимому, в этой группе пациенток повышенный риск неблагоприятного исхода беременности в большей степени связан с нефропатией, а не с ретинопатией [1, 9, 16].

Клинические проявления и течение артериальной гипертензии различны у пациенток с СД 1 и 2 типов. На момент выявления СД 1 типа артериальное давление обычно нормальное и, как правило, остается таковым вплоть до развития альбуминурии. В этом случае артериальная гипертензия является следствием

развития диабетической нефропатии и выявляется примерно у 30% пациентов [1, 9, 16]. При СД 2 типа артериальная гипертензия может присутствовать уже на момент постановки диагноза или даже до развития гипергликемии – за счет независимых дополнительных факторов риска, таких как ожирение, пожилой возраст и афроамериканское происхождение. Однако даже после уравнивания групп терапии по возрасту и весу распространенность гипертензии у пациенток с диабетом оказалась в 1,5 раза выше, чем в группах контроля [9]. По данным эпидемиологических исследований, артериальная гипертензия у пациентов с диабетом значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии и ретинопатии. Интенсивное лечение гипертензии значимо снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, а также замедляет прогрессирование нефропатии и ретинопатии у пациентов с СД 1 и 2 типов. Порогом артериальной гипертензии в общей популяции считается 140/90 мм рт. ст. у пациентов с диабетом пограничным значением считается 130/80 мм рт. ст. Более высокие значения артериального давления при диабете связаны с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [9, 16].

У женщин с артериальной гипертензией преэклампсия развивается чаще (20%), чем у женщин, имевших исходное нормальное давление (7%). Кроме того, материнская заболеваемость и смертность выше, если преэклампсия развивается на фоне артериальной гипертензии, и ниже – при целевых уровнях артериального давления. Более того, перинатальная заболеваемость и смертность значительно выше среди детей, рожденных женщинами с артериальной гипертензией и особенно с протеинурией [9].

У беременных женщин с артериальной гипертензией, которые принимали антигипертензивные

препараты, артериальное давление поддерживают на уровне не ниже 140/90 мм рт. ст. с целью поддержания адекватной плацентарной перфузии и предотвращения задержки роста плода. Для уменьшения риска развития отсроченных микро- и макроангиопатий у женщин с СД в сочетании с артериальной гипертензией интенсивное лечение следует начинать еще до зачатия, поддерживая артериальное давление на уровне не выше 130/80 мм рт. ст. Необходимость продолжения такого агрессивного лечения во время беременности до сих пор остается предметом дискуссий и требует дальнейших исследований [12, 18].

У женщин с диабетом риск атеросклероза и фатального инфаркта миокарда повышен в три раза. У женщин с исходным заболеванием коронарных артерий сердечно-сосудистые изменения, связанные с беременностью и родами, могут привести к неадекватной перфузии миокарда, инфаркту миокарда и сердечной недостаточности. Увеличение сердечного выброса, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, увеличение потребления кислорода во время физической активности, увеличение венозного возврата во время сокращений матки и острая потеря крови во время родов – все эти факторы могут привести к абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока. Кроме того, в ранний послеродовой период эти женщины подвержены поражению миокарда и отеку легких в гораздо большей степени. После родов через естественные родовые пути происходит немедленное увеличение сердечного выброса на 60–80%: устранение сдавления полой вены, аутооттрансфузия маточно-плацентарной крови и быстрая мобилизация внесосудистой жидкости – все это увеличивает венозный возврат и ударный объем. При этом вышеуказанные изменения менее значимы при родоразрешении посредством кесарева сечения на фоне контролируемой анальгезии [19].



Отдельного внимания заслуживают последствия гипогликемии у таких пациентов. Как упоминалось выше, ведение строгого контроля гликемии у беременных женщин с СД 1 типа ассоциировано с вы-

соким риском гипогликемии, преимущественно во время первого триместра беременности. Реакция компенсации гипогликемии включает в себя выброс катехоламинов, которые вызывают тахикардию,

могут вызвать аритмию и увеличить метаболические потребности миокарда. Эти изменения особенно опасны у пациенток с исходным поражением коронарных артерий, так как могут привести к острому инфаркту миокарда [5].

По данным литературы (период 1953–1998 гг.), описано 20 клинических наблюдений, когда ишемия или инфаркт миокарда (ИМ) произошли до, в течение или вскоре после беременности у больных с СД. Среди 13 женщин, у которых ишемия миокарда произошла во время беременности или в послеродовом периоде, 7 матерей и 7 детей погибли. Среди 7 случаев ИМ до беременности смертельных исходов не было. Примечательно, что до 1980 г. общая материнская смертность составляла 70% (7 из 10), а после 1980 г. смертность снизилась до 0% (0 из 10), что можно объяснить улучшением качества медицинской помощи, ростом осторожности при ведении данной категории больных, патринированием и мониторингом женщин с заболеваниями коронарных артерий или же наличием систематических ошибок, связанных с публикацией неожиданно успешных исходов беременностей при поражении коронарных артерий [9].

Имеется очень мало данных о взаимном влиянии диабетической нейропатии и беременности. В некоторых исследованиях на фоне беременности было отмечено кратковременное увеличение частоты нейропатии. Однако при долгосрочном наблюдении беременность не увеличивала распространенность данного осложнения [20].

Особое значение при беременности имеет невропатическое поражение автономной нервной системы с парезом желудка, так как при наличии гиперемезиса происходит усиление тошноты и рвоты. Это может привести к нарушению абсорбции питательных веществ, неадекватному питанию и нарушению контроля гликемии. Усиление автономной нейропатии во время беременности было отмечено многими исследова-

NB

На что следует обратить внимание при планировании беременности у женщины с СД

- Обследование женщины с диабетом до зачатия должно включать оценку контроля гликемии, артериального давления, состояния почек и сетчатки, функции щитовидной железы и выявление ишемической болезни сердца, периферической или автономной нейропатии, заболеваний периферических артерий, симптомов гипогликемии.
- Ключ к улучшению исхода беременности у женщин с диабетом – это строгий контроль гликемии. Следует убеждать женщин приходить на консультации и добиваться адекватного контроля гликемии до зачатия.
- Строгий контроль гликемии до зачатия и в ближайший период после него (периконцепционный период), а также заблаговременное назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг (Фолацин, «Ядран», Хорватия) могут минимизировать повышенный риск самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития у плода при беременности на фоне диабета [18].
- У большей части женщин с СД 1 типа отмечается ухудшение симптомов гипогликемии во время беременности, особенно в первые несколько месяцев [1].
- По-видимому, гипогликемия не оказывает отрицательного воздействия на развивающийся плод [18].
- Большинство исследований указывают на то, что беременность не связана с развитием нефропатии или прогрессированием существующей легкой нефропатии [9].
- У пациенток с умеренным или выраженным поражением почек беременность может оказать пагубное воздействие в виде прогрессирования заболевания до терминальной почечной недостаточности [9].
- Нарушение функции почек, особенно осложненное артериальной гипертензией, связано с повышенным риском преждевременных родов и ухудшением перинатального исхода [9].
- Прогрессирование ретинопатии во время беременности зависит от тяжести исходного заболевания, чаще развивается у пациентов с артериальной гипертензией, имеет тенденцию к регрессу в послеродовом периоде [9].
- Качество контроля гликемии в период, близкий к зачатию, и степень изменения контроля гликемии во время беременности прямо связаны с прогрессированием ретинопатии [21].
- У женщин с диабетом и артериальной гипертензией агрессивное лечение гипертензии должно быть начато еще до зачатия с целью уменьшения риска развития отсроченных микро- и макроангиопатий [18].
- Риск смерти беременной от ишемического поражения сердца высок, особенно в раннем послеродовом периоде [9].
- Диабет у матери, по-видимому, увеличивает риск некоторых основных акушерских осложнений – преэклампсии, преждевременных родов, полигидрамниона и инфекций [1].
- Неудовлетворительный контроль гликемии у матери прямо связан с увеличением риска акушерских осложнений [1, 18].



телями. При этом некоторые из них отмечают лишь транзиторное улучшение симптомов нейропатии во время беременности. По-видимому, беременность не влияет на естественное течение диабетической автономной нейропатии [7].

При помощи мультидисциплинарного подхода, который включает специальное обучение медицинских сестер, участие диетолога и терапевта в работе диетолога, эндокринолога и акушера-гинеколога, следует добиваться контроля гликемии. Соответствующая диета, самостоятельное мониторирование глюкозы крови (натощак, до и после приема пищи и во время сна) с помощью глюкометров с модулем памяти, самостоятельное введение и последующая коррекция инсулина, программа регулярной физической активности – вот средства достижения оптимального контроля гликемии [2].

Для достижения целевых значений гликемии должна быть введена инсулинотерапия, что обычно подразумевает 3–4 инъекции инсулина в день, составленные из различных комбинаций инсулинов ультракороткого, короткого и промежуточного действия [2].

Врачебный контроль пациентки должен проходить регулярно и часто, отчет о гликемии пациентка должна предоставлять каждые 1–2 недели. Оценка общего контроля гликемии может осуществляться при помощи измерения уровня HbA1c и определения каждые 1–2 недели средней концентрации глюкозы по данным глюкометра. Только когда большая часть измерений концентрации глюкозы в плазме укладывается в желаемый интервал, а концентрация HbA1c уменьшается до уровня, превышающего нормальный не более чем на 1%, пациентка может планировать наступление беременности. При отсутствии беременности в течение 6 месяцев следует направить пациентку к эндокринологу-репродуктологу для исключения или подтверждения бесплодия [3].

Женщинам, получающим ингибиторы АПФ, разрешают принимать препараты до подтверждения беременности. При этом все усилия должны быть направлены на максимально раннее выявление беременности, чтобы вовремя отменить данные препараты [18]. Пациенткам с тяжелой нефропатией и ишемической болезнью сердца беременность не рекомендована, так как вероятность рождения живого ребенка снижена. При наличии пролиферативной или пролиферативной ретинопатии рекомендуется проведение фотокоагуляции. Снижение числа ВПР у плода пациенток, прошедших программу интенсивного преемплантационного лечения, по сравнению с пациентками, которые забеременели без предварительного мониторинга, является обнадеживающим и крайне важным фактом [9]. Так, по данным мультицентрового проспективного исследования Diabetes In Early Pregnancy Study, эти показатели составили 4,9% и 9% соответственно. Хотя всем женщинам с СД рекомендовано преемплантационное ведение с обязательным назначением препаратов фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/сут (Фолацин, «Ядран», Хорватия), процент оказания данной услуги все равно остается невысоким, частично из-за низкой информированности пациенток, а частично из-за того, что пациентки не всегда следуют предписанному им строгому протоколу. Женщины, принимающие пероральные сахароснижающие средства, должны заменить их инсулинотерапией на период беременности, так как безопасность данных препаратов в настоящее время не доказана. Гипогликемические препараты второго поколения, не проникающие через плацентарный барьер, могут быть предложены для лечения СД 2 типа во время беременности, но следует иметь в виду, что достигнуть нормализации гликемического профиля на фоне их использования сложнее, чем на инсулинотерапии [1, 8, 22].

Уровень глюкозы меняется на протяжении беременности, что связано с прогрессивным увеличением контринсулярных гормонов. Именно поэтому необходимо ежедневное измерение гликемии. Измерение гликированных протеинов (гемоглобина, фруктозамина, альбумина и т.д.) важно для установления средних показателей уровня сахара в крови за период в несколько недель. Являясь основными показателями компенсации заболевания, результаты измерения гликированных протеинов не могут лежать в основе клинических решений, поскольку данным способом врач получает информацию с большой временной задержкой.

Число измерений глюкозы в капиллярной крови и время, когда эти измерения должны проводиться, варьируют в зависимости от клинического опыта врача, хотя в основном рекомендуется проводить измерения 4 раза в день. Если при СД вне беременности показатели препрандиального уровня глюкозы в крови являются основными при подборе необходимых доз инсулина, то при СД во время беременности важнее измерять постпрандиальный уровень глюкозы, так как он больше влияет на формирование макросомии. Определение кетонурии, особенно в утренние часы, также важно, поскольку ночью есть большая вероятность развития гипогликемии (тощаковой) у беременной женщины.

Сегодня вопросы соблюдения диетических рекомендаций у беременных с СД все еще остаются предметом дискуссии. После многих лет использования низкокалорийной диеты, в 1979 г. American Diabetic Association (ADA) предложила нормокалорийную диету, состоящую из 20% белков, менее 30% жиров и 50–60% углеводов с ограничением холестерина, насыщенных жирных кислот и богатую волокнами. В самых последних рекомендациях содержание 10–20% белков остается неизменным, а оставшаяся часть распределяется между жирами и углеводами

эндокринология



Для предотвращения серьезных врожденных пороков развития при беременности у женщин с диабетом следует концентрировать усилия на контроле гликемии и назначении фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/сутки (Фолацин, «Ядран», Хорватия) в периконцепционном периоде. Очевидно, что при неадекватном контроле гликемии, аномально высоких значениях HbA1c и гипергомоцистеинемии риск развития ВПР у плода повышается.

так, что менее 10% составляют насыщенные жирные кислоты и не более 10% – полиненасыщенные жирные кислоты, 60–70% калорий приходится на мононенасыщенные жирные кислоты и углеводы. Прием пищи в течение дня должен быть распределен таким образом, чтобы не было гипергликемических пиков и эпизодов долгого голодания. Диета предлагает 6 приемов пищи в день, 3 из которых являются основными и 3 дополнительных – утром, в полдень и перед сном – для предотвращения ночной гипогликемии [19].

Диета у беременных женщин с СД и ожирением также является предметом спора. В основном считается, что беременность не самое подходящее время для снижения веса. Не рекомендуется очень строгая диета, так как она может стать причиной возникновения кетонурии. А кетонурия (по данным некоторых исследователей) ассоциирована со снижением интеллектуального коэффициента у будущего потомства. С.М. Peterson и L. Jovanovic предлагают следующую диету для беременных с СД: 30 ккал/кг фактического веса для беременных женщин с нормальным весом; 35–40 ккал/кг для женщин с дефицитом массы тела; 24 ккал/кг для женщин с умеренно выраженным ожирением (120–150% идеального веса) и 12 ккал/кг

для женщин с сильно выраженным ожирением (больше 150% идеального веса), содержащую 20% белков, 40% жиров и 40% углеводов, в связи с тем, что постпрандиальный пик глюкозы зависит от содержания в пище углеводов [19]. При использовании диеты, богатой пищевыми волокнами, L. Neu наблюдал снижение потребности в инсулине, но постпрандиальный уровень глюкозы не снижался. В рандомизированном исследовании E.A. Reese сравнивал диету, богатую пищевыми волокнами, с диетой, предложенной ADA, и не смог продемонстрировать существенной разницы между ними, хотя у женщин, получавших диету, богатую пищевыми волокнами, эпизоды гипогликемии встречались реже и колебание уровня глюкозы было меньше выражено [19]. Во время беременности препараты инсулина применяются как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа и гестационном сахарном диабете (ГСД), когда не удается достичь компенсации заболевания посредством диеты или диеты и физических упражнений. В течение беременности потребность в инсулине быстро меняется. Схемы инсулинотерапии и дозы также меняются в зависимости от типа СД и индивидуальных потребностей пациентки. При СД 1 типа чаще используется интенсифицированная схема инсулинотерапии, включающая одну или больше инъекций инсулина средней длительности действия для достижения адекватного препрандиального уровня сахара в крови и инъекции инсулина короткого действия перед каждым основным приемом пищи для предотвращения постпрандиальной гипергликемии. Средняя потребность составляет 0,86 Ед/кг в первом триместре беременности; 0,95 Ед/кг во втором триместре и 1,2 Ед/кг в третьем. Продолжительное подкожное введение инсулина с помощью инфузионной помпы имеет теоретические преимущества по сравнению с многократным введением доз, так как лучше имитирует физиологическую секрецию.

Но существенных различий между этими двумя способами введения инсулина в смысле качества достижения адекватного уровня глюкозы в настоящее время обнаружено не было [18, 19].

При ГСД назначение инсулина показано в том случае, если препрандиальный уровень глюкозы превышает 105 мг/дл или постпрандиальный уровень глюкозы превышает 140 мг/дл через 1 ч после еды или 120 мг/дл через 2 ч после еды. Расчетная доза составляет 0,2 Ед инсулина НПХ на кг массы тела один раз в день утром или на ночь (в зависимости от времени суток, когда больше выражена пиковая концентрация глюкозы) [18].

Таким образом, при планировании беременности у женщины с СД следует учитывать два вопроса. Во-первых, как диабет повлияет на беременность и здоровье ребенка? Во-вторых, как беременность повлияет на течение диабета? Некоторые пациентки, но отнюдь не большинство, высоко мотивированы: они посещают врача в соответствии с расписанием, регулярно и часто используют глюкометры, поддерживают хороший контроль гликемии, придерживаются предписанной диеты и рекомендаций по соблюдению физической активности.

После оценки состояния пациентки можно делать прогноз в отношении течения беременности и предположительных исходов для женщины и ребенка. Далее следует обсуждение результатов с пациенткой и членами ее семьи. Однако следует понимать, что наше современное представление о диабете неполноценно, поэтому практическая деятельность часто определяется не объективными данными, а собственным опытом. Тем не менее очевидно, что строгий контроль уровня гликемии, заблаговременное назначение фолиевой кислоты (Фолацин, «Ядран», Хорватия) – ключ к оптимизации исхода беременности, так как именно данные предписания тесно связаны с риском развития потенциальных осложнений. ☪

ОТСЛОЙКА ПЛАЦЕНТЫ
ГИДРОЦЕФАЛИЯ

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

ВОЛЧЬЯ ПАСТЬ

ЗАЯЧЬЯ ГУБА



ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

ДЕФЕКТЫ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

МОЗГОВАЯ ГРЫЖА

ФОЛАЦИН - НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И ПЛОДА



Показания к применению:

Профилактика развития у плода врожденных пороков:

- Дефектов нервной трубки
- Гидроцефалии
- Мозговых грыж
- Волчьей пасти
- Заячьей губы

Схема назначения:

1 таблетка (5мг) в сутки в течение 30 дней.

На правах рекламы



От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти

К. м. н. С.В. ПОДАЧИНА

В статье обосновывается необходимость ранней патогенетической терапии диабетической нейропатии (ДН). Доказано, что основным этиологическим фактором этого осложнения сахарного диабета (СД) является хроническая гипергликемия, рассмотрены молекулярные механизмы, участвующие в повреждающем действии гипергликемии на нервную ткань. Описан феномен гипергликемической памяти, объясняющий недостаточность строгого контроля гликемии для предотвращения развития ДН. На примере препарата Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия) показана роль бенфотиамина в профилактике и терапии осложнений СД.

Диабетическая нейропатия (ДН) – патология нервной системы, проявляющаяся клинически или субклинически у больных сахарным диабетом (СД) при отсутствии других причин ее развития (конференция по проблемам диабетической нейропатии, Сан-Антонио, 1988) [1]. При данной патологии поражается как соматический отдел нервной системы, так и автономный. Клинические проявления ДН имеют примерно 50% больных СД. Субклинические формы, выявляемые дополнительными методами исследования, имеют около 90% больных СД с длительностью течения заболевания более года [2].

Дистальная периферическая сенсорная диабетическая полинейропатия (ДСПН) является наиболее часто встречающейся

формой ДН. По данным литературы, частота данной формы сильно варьирует в зависимости от выбранных диагностических критериев. Однозначно частота выявляемости ДСПН возрастает у больных с большой давностью диабета и при недостаточной компенсации углеводного обмена. Длительная и тяжелая гипергликемия является основной причиной развития ДСПН. Самые важные этиологические факторы, связанные с развитием ДСПН, – это плохой контроль гликемии, абдоминальное ожирение, продолжительность диабета, гипертония, возраст, курение, дислипидемия [3].

Предложенная в 1970-х гг. профессором П.К. Томасом (P.K. Thomas) классификация диабетической нейропатии [4] в конце XX в. была изменена [5]. В настоящее время

рекомендовано проводить дифференциальную диагностику между симметричными множественными нейропатиями и центральными или многофокальными нейропатиями.

Вместе с тем у некоторых пациентов с длительным течением сахарного диабета ДСПН может отсутствовать, тогда как у части пациентов с небольшой длительностью заболевания и относительно хорошим контролем уровня гликемии ДСПН, наоборот, может присутствовать, что свидетельствует о возможном участии генетических факторов, кодирующих различные патогенетические звенья ее развития. Считается, что улучшение контроля гликемии предотвращает прогрессирование ДСПН, хотя не приводит к ее обратному развитию [6].

Эпидемиологические исследования показали, что при СД 1 типа нарушения функции периферической нервной системы могут быть выявлены в течение первых 2–8 лет после манифестации заболевания. Распространенность ДСПН незначительна в момент диагностики СД и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [7]. Было установлено, что, несмотря на выраженные метаболические нарушения, ДСПН развивается у 5–50% пациентов с СД 1 типа. В среднем периферической ней-



ропатией страдают 25% больных СД [8, 9].

Одни авторы отмечают, что субклиническая (ЭМГ-верифицированная) патология эфферентной иннервации обнаруживается почти у всех больных СД [9, 6], другие – в 70–90% случаев [10, 11]. Различные данные статистики по распространенности ДСПН связаны с отсутствием единых диагностических подходов и критериев. Частота выявления ДСПН зависит от метода диагностики поражений нервной системы. При оценке S. Shalitin и соавт. (2002) показателей нейропатии только по шкале нейропатических жалоб/симптомов (TSS; онемение, парестезии, боль, жжение) и шкале неврологических нарушений (NDS по Янгу; вибрационная, тактильная и температурная чувствительность, снижение рефлексов) распространенность полинейропатии среди молодых пациентов с СД 1 типа составила 17,1% [12].

Повреждающее действие гипергликемии на ткани ограничено влиянием на несколько типов клеток – эндотелиальные клетки сетчатки глаза, мезангиальные клетки почечных гломерул, нейроны и шванновские клетки периферических нервов. Большинство других видов клеток устойчивы к повышению уровня глюкозы в крови, так как они способны подавлять транспорт глюкозы через клеточные мембраны. Напротив, эта способность отсутствует в клетках, повреждаемых гипергликемией. В таких клетках при гипергликемии скорость трансмембранного транспорта глюкозы остается высокой, что ведет к повышению внутриклеточной концентрации глюкозы [13].

В повреждении тканей под действием гипергликемии участвуют несколько молекулярных механизмов [13, 14].

В полиоловом пути фермент альдозоредуктаза в норме восстанавливает токсичные альдегиды до неактивных спиртов. При повышении внутриклеточной концентрации глюкозы ее избыток восстанавливается альдозоредуктазой до сорбитола, при этом избыточно расходуется НАДФ, который необходим

для регенерации восстановленного глутатиона. Глутатион, в свою очередь, является незаменимым внутриклеточным антиоксидантом, при снижении его количества клетки становятся особо чувствительными к окислению [15].

Другим патологическим путем повреждения тканей является активация протеинкиназы С. Конечный продукт метаболизма ацетилглюкозамин вызывает изменение факторов транскрипции, что приводит к гиперэкспрессии PAI-1 и TGF-бета, а также изменению структуры белковых рецепторов, вследствие чего возникает резистентность к инсулину [16, 17].

В условиях гипергликемии идет повышенное образование конечных продуктов гликирования (КПГ) и их предшественников (например, метилглиоксаль – важный фактор гликирования, который реагирует со свободными аминокетонами лизина и аргинина в составе белков, образуя внутриклеточные КПГ [17, 18].

Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции периферических нервных волокон. Систематические исследования выяснили, что все эти патогенетические механизмы объединяет общий процесс – повышение продукции свободнорадикального супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода (АФК) [19, 20, 21]. Супероксид-анион активирует основные пути гипергликемического повреждения, снижая активность ключевого фермента гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). Супероксид-анион образуется в качестве побочного продукта окисления глюкозы в цепи электронного транспорта митохондрий. Внутриклеточная гипергликемия увеличивает количество доноров электронов в митохондриях, что повышает продукцию супероксид-аниона. Разрыв цепочек ДНК под действием этого супероксид-аниона приводит к подавлению GAPDH.

Уровни всех предшествующих промежуточных продуктов этого метаболического пути гликолиза становятся повышенными, что «вытесняет» их в альтернативные пути. Глицеральдегид-3-фосфат и его производные глицерол и метилглиоксаль поступают в пути РКС и КПГ, фруктозо-6-фосфат – в гексозаминовый путь, а сама глюкоза поступает в полиольный путь. Все вышеперечисленные патологические пути утилизации метаболитов глюкозы и самой глюкозы являются причиной развития диабетических осложнений, поражения нервной ткани и сосудистой стенки (нейропатия и ангиопатия) [13, 14].

В условиях гипергликемии идет повышенное образование конечных продуктов гликирования (КПГ). Внутриклеточная продукция КПГ изменяет структуру белков в периферических нервных волокнах.

Главной причиной диабетической нейропатии, как, впрочем, и всех других осложнений сахарного диабета, является хроническая гипергликемия и активация описанных выше патологических путей метаболизма глюкозы.

В лечении диабетической нейропатии можно выделить два направления – патогенетический и симптоматический способы лечения. Целью патогенетической терапии является замедление, стабилизация или обратное развитие нейропатии [22]. Симптоматическое лечение дистальной симметричной полинейропатии направлено в основном на ослабление боли. Как симптоматические, так и патогенетические методы лечения должны сопровождаться общими мерами. Например, с целью предупреждения образования язв на стопах пациенты должны быть информированы о значении сниженной чувствительности стоп, правилах ухода за ними и выбора удобной обуви [23]. Каждому больному,



Осложнения сахарного диабета

страдающему диабетом, следует проходить обследование стоп не реже одного раза в год; больные со сниженной чувствительностью стоп нуждаются в регулярном наблюдении ортопеда [24].

Поскольку гипергликемия признана фактором повреждения нервной ткани при СД, оптимальный контроль гликемии является основным компонентом этиотропной терапии. В исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993) замедление прогрессирования диабетической нейропатии было достигнуто через 6,5 лет интенсивной инсулинотерапии. Этот благоприятный эффект сохранялся на протяжении не менее 8 лет наблюдения после завершения исследования Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC, 2002). Таким образом, в исследовании DCCT/EDIC было подтверждено положительное влияние строгого контроля уровня глюкозы на микро- и макрососудистые осложнения диабета. Целью лечения должно быть достижение уровня гликированно-

го гемоглобина менее 7% [25, 26]. Как видно из рисунка 1, бенфотиамин относится к препаратам патогенетической терапии [27]. Тиаминдифосфат (ТДФ) – активная форма тиамина – является коферментом транскетолазы. Транскетолаза функционирует в пентозофосфатном пути, участвуя в переносе гликоальдегидного радикала между кето- и альдосахарами. В 1929 г. Х. Эйкман (С. Eijkman) был удостоен Нобелевской премии за открытие витамина B_1 . Водорастворимая форма витамина B_1 достаточно трудно проникает через клеточные мембраны нейронов и разрушается тиаминазой кишечника, что делает эту форму фармакологически мало активной. В 1952 г. японской исследовательской группе Фудзитары удалось синтезировать новую жирорастворимую форму витамина B_1 и тем самым сделать сенсационное открытие. До этого времени применение витамина B_1 было эффективно только при его дефиците. Бенфотиамин обладает преимуществами по сравнению с водорастворимым тиамином: более устойчив

к разрушающему действию тиаминазы, обладает липофильностью, легко проникает через гематоневральный барьер, что позволяет повышать внутриклеточную концентрацию витамина B_1 и оказывать фармакологическое влияние на тиаминзависимые процессы.

Терапевтический аспект в истории развития бенфотиамина играет все более заметную роль. Тиамин в форме кофермента необходим для нормального процесса утилизации углеводов и обеспечения энергией клеток организма. Наиболее активно этот процесс идет в нервной ткани и печени. Так как нервные клетки получают энергию преимущественно в результате окисления углеводов, они особенно восприимчивы к соответствующим нарушениям. По этой причине тиамин можно назвать «витамином защиты нервов», или нейротропным фактором. В условиях нарушения углеводного обмена (у больных СД) особенно значимо влияние тиамина (входит в состав лекарственных форм Мильгамма и Мильгамма композитум).

Данные клинических плацебоконтролируемых двойных слепых исследований подтверждают эффективность влияния бенфотиамина и других витаминов группы В (B_6 и B_{12}) на развитие нейропатий. Так, 36 пациентам с диабетической нейропатией назначали бенфотиамин в дозе 320 мг, пиридоксин и цианокобаламин [28]. Результаты терапии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. У пациентов уже через три недели лечения отмечалось достоверное улучшение по этим показателям по сравнению с группой контроля. В плацебоконтролируемом исследовании BEDIP (BEnfotiamine in the treatment of Diabetic Polineuropathy) исследовали 40 пациентов с СД 1 и 2 типа и полинейропатией [29]. В течение 3 недель проводилось лечение бенфотиамином 400 мг в день или плацебо. Показатели нейропатии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. Было отмечено достоверное сни-



Рис. 1. Алгоритм лечения диабетической нейропатии*

* Адаптировано по [27].



жение количества баллов по шкале нейропатических нарушений.

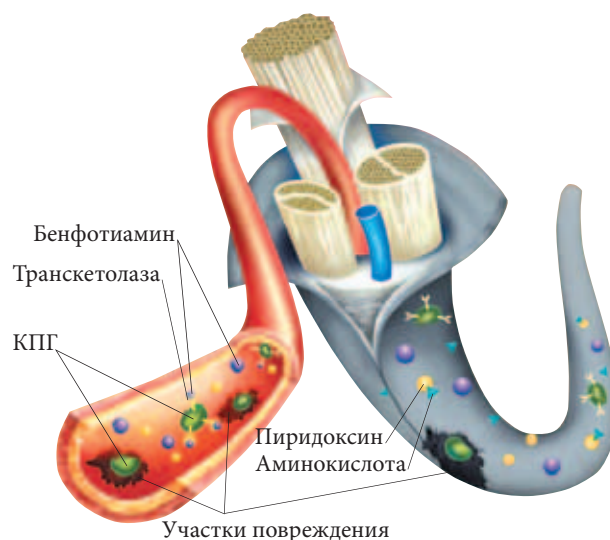
Таким образом, терапевтическая эффективность бенфотиамина при диабетической нейропатии может быть обоснована не только патогенетически, но и клинически.

Пиридоксин (витамин В₆) входит в состав лекарственных форм Мильгамма и Мильгамма композитум, является коферментом множества ферментных комплексов, участвующих в аминокислотном обмене. Пиридоксин участвует в синтезе нейромедиаторов, таких как норадреналин и серотонин. Возможно, этим определяется антиноцицептивное действие пиридоксина. Активируя синтез транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, витамин В₆ способствует ускорению регенерации периферических нервов, тем самым проявляя нейротропный эффект. От витамина В₆ зависит внутриклеточный пул магния, играющего важную роль в метаболизме нервной клетки. Одновременное введение В₁ и В₆ способствует регенеративным процессам в нерве [30, 31]. Есть данные о способности В₆ снижать уровень гликированного гемоглобина HbA1c в крови [32]. Инъекционная форма препарата Мильгамма содержит витамин В₁₂ (цианокобаламин). Свойства этого витамина не до конца изучены, но хорошо известно влияние активного метаболита В₁₂ – метилкобаламина – на регенераторные процессы в миелиновой оболочке, способность восстанавливать миелин при повреждении нерва. Предполагают, что метилкобаламин действует непосредственно на синтез метионина в метаболизме ДНК и именно высокие концентрации регулируют транскрипцию генов, которые могут увеличить синтез белка для регенерации нерва. Эти эффекты не связаны с дефицитом витамина В₁₂. Исследование, проведенное G.L. Mauro [33], показало положительное влияние применения больших доз витамина В₁₂ при радикулопатиях по сравнению с мануальной терапией и терапией НПВС. Понимание механизмов развития осложнений у больных СД позво-

ляет проводить поиск новых терапевтических воздействий, связанных с предупреждением развития осложнений.

Такие крупномасштабные многоцентровые исследования, как DCCT (1993) и последующее наблюдательное исследование EDIC (2002) [25, 34], показали не только зависимость развития диабетических осложнений от гипергликемии, но также позволили увидеть новую проблему, которая позже получила название гипергликемической памяти [35].

В наблюдательном исследовании EDIC группа пациентов с плохой компенсацией сахарного диабета была переведена на интенсифицированную инсулинотерапию, в результате были достигнуты удовлетворительные показатели углеводного обмена по гликемии и HbA1c. В течение 6–10 лет проводилось наблюдение за развитием осложнений (ретинопатия, нейропатия и др.). Результатами наблюдения исследователи были расстроены, так как изменения на глазном дне и другие осложнения сахарного диабета не только не подверглись регрессии, но даже не стабилизировались. Таким образом, ткани «запомнили» предшествовавший контролю заболевания период гипергликемии, запустив патологические метаболические процессы. Даже продолжительный контроль уровня глюкозы в крови не влияет на скорость развития осложнений, начавших развиваться во время гипергликемии. Этот феномен также наблюдается у больных СД 2 типа. Причем именно в случае диабета 2 типа концепция гипергликемической памяти приобретает особое значение, поскольку в большинстве случаев заболевание диагностируют лишь через 8–10 лет после появления его первых признаков, сопровождающихся гипергликемией различной степени тяжести. В основе явления гипергликемии лежат молекулярные механизмы, показанные М. Браунли (M. Brownlee). Выделяются четыре основных независимых механизма повреждения тканей, вызванного гипергликемией [14, 25], – поли-



Эффекты нейротропных компонентов Мильгаммы композитум		
Бенфотиамин	1. Устойчив к действию тиаминаз кишечника	▶ Высокая биодоступность
	2. Активирует транскетолазу	▶ Ускорение деградации КПП
	3. Блокирует образование КПП	▶ Предотвращает развитие поздних осложнений СД
Пиридоксин	Способствует транспорту аминокислот через клеточную мембрану	▶ Необходим для образования нейромедиаторов

КПП – конечные продукты гликирования.

Рис. 2. Механизм действия Мильгаммы композитум

ловый путь, гексозаминовый путь, путь протеинкиназы С и путь образования КПП.

Существование феномена гипергликемической памяти убедительно свидетельствует о срочной необходимости раннего лечения для восстановления контроля уровня глюкозы и необходимости введения препаратов, снижающих количество внутриклеточных активных форм кислорода и уровень гликирования, для уменьшения скорости развития или устранения последствий отдаленных осложнений диабета [36].

Единственным лекарственным препаратом, который уже сегодня



может быть использован для профилактики осложнений СД, является бенфотиамин (Мильгамма композитум) (рис. 2). Ранее были описаны механизмы физиологического действия ТДФ (активной формы тиамина). В цитозоле клетки ТДФ являются коферментом фермента транскетолазы. Транскетолаза – тиаминзависимый фермент – является лимитирующим компонентом неокислительной стадии пентозофосфатного пути, в котором преобразуются фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Однако не всегда принимают во внимание, что направление этой транскетолазной реакции определяется концентрацией субстрата (ТДФ). При увеличении концентрации ТДФ активность пентозофосфатного пути возрастает и метаболиты глюкозы могут быть «перенаправлены» от патологических путей утилизации в физиологический пентозофосфатный путь. Таким образом, повышение количества КПП вследствие гипергликемии теоретически может приводить к их превращению в пентозо-5-фосфат и эритрозо-5-фосфат при условии, что транскетолаза полностью активирована ее кофактором тиамином или жирорастворимым производным тиаминна бенфотиамином (повышает активность транскетолазы в 400 раз). Действительно, Н.Р. Hammes и

соавт. (2003) в экспериментах на эндотелиальных клетках аорты и в длительных экспериментах на моделях диабетической ретинопатии у животных смогли продемонстрировать, что бенфотиамин подавляет пути развития гипергликемических повреждений, опосредованные гексозамином, РКС и КПП, а также связанную с гипергликемией активацию NFκB. Что более важно, введение бенфотиаминна также предупредило развитие экспериментальной диабетической ретинопатии [37].

Пытаясь подтвердить эти экспериментальные данные у человека, X. Du и соавт. (2008) [35] провели клиническое исследование с участием больных диабетом. В этом предварительном исследовании девяти больным с СД 1 типа (длительность заболевания 0–15 лет), у которых до исследования не было выявлено признаков микро- или макрососудистых осложнений, вводили комбинацию 300 мг бенфотиаминна два раза в день и 600 мг препарата альфа-липоевой кислоты постоянного высвобождения два раза в день в течение 4 недель. Выбор этой комбинации был продиктован возможным благоприятным действием антиоксидантов на инактивацию простаглицинсинтазы вследствие гипергликемии. Введение бенфотиаминна и альфа-липоевой кислоты обуславливало нормализацию уровня ангиопоэтина-2 (маркера образования КПП эндотелиальными клетками) и вызывало 40%-ное снижение уровня белков, модифицированных под действием N-ацетилглюкозамина, в моноцитах циркулирующей крови. Активность простаглицинсинтетазы, которая у больных СД 1 типа часто снижена на 70%, практически нормализовалась после четырех недель введения бенфотиаминна с альфа-липоевой кислотой. В этом предварительном исследовании комбинированный пероральный прием бенфотиаминна и альфа-липоевой кислоты положительно влиял на патогенетические пути возникновения осложнений при СД 1 типа. При этом не наблюдалось снижения уровней глю-

козы в крови, фруктозамина или HbA1c. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты применения данной комбинации также наблюдаются при СД 1 типа у человека. Тем не менее потребуются подтверждение способности бенфотиаминна/альфа-липоевой кислоты предотвращать такие осложнения диабета, как нефропатия и ретинопатия, которая обнаруживалась на моделях животных [35]. Исследования должны быть произведены на большей популяции больных, а также у больных, страдающих СД 2 типа. Возможно, эра бенфотиаминна в истории диабетологии только начинается, и в XXI в. благодаря этому уникальному веществу решатся многие вопросы профилактики диабетических осложнений. В заключение напомним, что СД носит характер эпидемии. Повреждающее действие гипергликемии на сосудистую стенку приводит к развитию слепоты, почечной недостаточности, инфарктов, инсультов; поражению нервов. Лечение осложнений сахарного диабета – это тяжелый экономический груз для общественного здравоохранения.

Существуют убедительные доказательства того, что ранний интенсивный контроль гликемии снижает риск возникновения осложнений диабета. Поскольку оптимальный контроль уровня глюкозы в крови достигается лишь у меньшинства пациентов, велика потребность в дополнительных методах лечения. Кроме того, существование гипергликемической памяти дает основания предполагать, что многие пациенты могут утрачивать чувствительность к восстановлению оптимального контроля уровня глюкозы после длительного периода его повышения. Таким образом, многообещающие результаты экспериментальных и ранних клинических испытаний должны содействовать дальнейшим исследованиям, цель которых – выяснить, насколько патогенетические обоснованные методы лечения способны предупреждать и устранять осложнения диабета. ☺

Литература
→ С. 90–91

NB

Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия) – нейротропный комплекс с высокой биодоступностью

Нейротропная комбинация 100 мг бенфотиаминна и 100 мг пиридоксина в составе драже Мильгаммы композитум позволяет всесторонне улучшить метаболизм периферических нервных волокон. Компоненты не взаимодействуют между собой благодаря послойному методу нанесения.

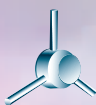
При диабетической нейропатии рекомендуется принимать Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день 4–6 недель с повторными курсами 2–3 раза в год.

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Реклама



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



ГОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, ¹кафедра
эндокринологии
ФППОВ, ²кафедра
медико-социальной
экспертизы
и поликлинической
терапии ФППОВ,
³кафедра нефрологии
и гемодиализа ФППОВ

Возможности применения метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

К. м. н. М.С. НОВИКОВА¹, д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА¹,
к. м. н. А.В. БЕЛОБОРОВОВА², д. м. н., проф. Ж.М. СИЗОВА²,
д. м. н., проф. Е.М. ШИЛОВ³

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается одной из ведущих причин развития хронической болезни почек (ХБП). Патология почек во много раз повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ухудшает прогноз у пациентов с сахарным диабетом. Это определяет важность применения гипогликемических препаратов у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ХБП. Препаратом первой линии у больных с СД 2 типа является метформин, однако его применение у пациентов с ХБП сильно ограничено в связи с риском развития лактоацидоза. В статье рассмотрены возможности применения метформина у пациентов с СД 2 типа и ХБП.

Введение

Пациенты с СД 2 типа и хронической болезнью почек относятся к категории больных с высочайшим риском сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, которые являются ведущей причиной смертности в этой популяции [1]. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetic Association, ADA), Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE), Международная диабетическая федерация (International Diabetic Federation, IDF) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) рекомендуют метформин в качестве терапии первой линии у пациентов, стра-

дающих СД 2 типа, ожирением и нарушениями углеводного обмена, такими как гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе [2, 3]. Однако применение метформина у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) серьезно ограничено из-за потенциального риска лактоацидоза [4]. Это подтверждается последними данными о механизме действия метформина [5] и его положительном влиянии на многочисленные общие факторы риска ССЗ и ХБП [6].

Метформин и хроническая болезнь почек

На сегодняшний день крупных рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности гипогликемических препаратов или инсулина

у пациентов с ХБП не проводилось. Американские нефрологи разработали рекомендации по лечению гипергликемии для пациентов с ХБП (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) [7]. Принципы терапии были разработаны с учетом данных, полученных в исследованиях у пациентов с нормальной функцией почек или 1–2-й стадиями ХБП. У больных с продвинутой стадиями ХБП такие исследования не проводились. У пациентов с выраженным снижением функции почек подходы к терапии часто пересматриваются и дозы препаратов меняются, так как увеличивается риск развития гипогликемии в результате снижения клиренса инсулина и нарушения глюконеогенеза в почках. Состояние хронической почечной недостаточности также связано с необходимостью отмены многих препаратов из-за высокого риска побочных эффектов на фоне хронической тканевой гипоксии. Метформин относится к таким препаратам из-за потенциального развития лактоацидоза. Для пациентов на диализе разработчики K/DOQI рекомендуют применять подходы к терапии, разработанные ADA.

Риск лактоацидоза

Снижение функции почек является наиболее частым фактором риска развития лактоацидоза. Соглас-



но рекомендациям Британского национального фармацевтического справочника (British National Formulary), до 2002 г. метформин не назначали пациентам с уровнем креатинина сыворотки крови выше 130 мкмоль/л для мужчин и 150 мкмоль/л для женщин. В 2002 г. K/DOQI рекомендовало оценивать функцию почек по уровню СКФ, рассчитанной по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), и исходя из этих значений определять стадию ХБП. Многие национальные руководства рекомендуют отменять метформин, если уровень СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² (3-я стадия ХБП). Вопреки этому многие пациенты со сниженной СКФ принимают метформин. Как показали последние исследования, у пациентов с 3-й стадией ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²), принимавших метформин, не было случаев лактоацидоза [8]. В результате недавнего метаанализа, включавшего данные публикаций с января 1959 по март 2002 г., не обнаружено доказательств увеличенного риска лактоацидоза, связанного с терапией метформином, по сравнению с другой антигипергликемической терапией [9–11]. Это послужило причиной для пересмотра ранее утвержденных ограничений терапии метформином. В 2009 г. в Национальных рекомендациях по контролю за глюкозой в крови при СД 2 типа (National Evidence Based Guidelines for Blood Glucose Control in type 2 diabetes) было рекомендовано применять метформин у пациентов с 3-й стадией ХБП и считать 4-ю и 5-ю стадии ХБП абсолютным противопоказанием для его назначения. Таким образом, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² рассматривают как консервативное, а СКФ 45–30 мл/мин/1,73м² – как пограничное значение для терапии метформином. Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² отражает потерю 50% функционирующей почечной ткани [8] и связано с усилением традиционных (особенно СД 2 типа и артериальной гипертензии) и развитием

нетрадиционных факторов риска (анемии, гиперпаратиреоза с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, высоким уровнем мочевой кислоты и гомоцистеина и др.), атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13].

Влияние метформина на сердечно-сосудистые заболевания

По данным исследования UKPDS, макрососудистые осложнения преобладают у пациентов с СД и являются ведущей причиной смертности [14]. Накапливаются доказательства того, что длительная терапия метформином снижает развитие сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном по результатам UKPDS проспективном пятилетнем исследовании было продемонстрировано, что при отсутствии разницы в гликемическом контроле у пациентов, принимавших метформин, наблюдалось снижение риска развития инфаркта миокарда на 33% и снижение смертности, связанной с диабетом, на 30% по сравнению с пациентами, соблюдавшими диету в период наблюдения [15].

Другое исследование у пациентов с СД 2 типа показало, что в группе, получавшей метформин и инсулин, риск развития макрососудистых осложнений снизился на 39% по сравнению с группой, получавшей плацебо и инсулин (ДИ 9,2–66,6) [16]. Кроме того, было показано благоприятное влияние метформина на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо [17]. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, принимавших метформин, также было отмечено улучшение показателей эндотелиальной функции и коагуляции по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [18]. Несмотря на представленные данные о положительном влиянии метформина на сердечно-сосудистые осложнения, есть и противоположные результаты. В исследовании UKPDS было показано, что добавление метформина пациентам, уже получающим сульфонилмочевину, увеличивает смертность, связан-

NB

На сегодняшний день одним из самых известных и заслуживающих внимания препаратов метформина является **Метфогамма («Вёрваг Фарма», Германия)**. Метфогамма имеет широкий спектр дозировок – 500, 850 и 1000 мг по 30 и 120 таблеток в упаковке.

Терапия препаратом Метфогамма

- позволяет эффективно контролировать нарушения углеводного и жирового обмена, снижает многочисленные общие факторы риска ССЗ и ХБП;
- положительно влияет на свертывающую систему крови, улучшает ее реологические свойства, уменьшает риск тромботических осложнений СД;
- способствует нормализации эндотелиальной функции;
- достоверно улучшает показатели массы тела, индекса массы тела и окружности талии и оказывает профилактическое действие относительно развития метаболического синдрома.

Все это положительно влияет на прогноз и выживаемость, позволяет снизить количество катастрофических сердечно-сосудистых осложнений, общую смертность и смертность, связанную с диабетом, что особенно актуально для пациентов с сочетанием СД и ХБП, которые относятся к категории высочайшего риска ССЗ и их неблагоприятных осложнений.



Таблица 1. Метаболические эффекты метформина*

Показатель	Эффект метформина
Вес	Снижение [27]
Индекс массы тела	Снижение [27]
Окружность талии	Снижение [28]
Лептин	Снижение [29]
Ингибитор активатора плазминогена-1	Снижение [29, 30]
Холестерин липопротеинов низкой плотности	Снижение [27, 29]
Триглицериды	Снижение [27, 29]
Липопротеиновая липаза	Повышение [30]
Холестерин липопротеинов высокой плотности	Повышение [31]
Фибриноген	Снижение [30]
Агрегация тромбоцитов	Снижение [30]
Показатели метаболического синдрома	Снижение [24]

*Адаптировано по [23].

ную с диабетом [14]. По данным исследования ACCORD, у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые для достижения нормогликемии получали интенсифицированную гипогликемическую терапию, было выявлено увеличение смертности, но достоверных различий в начальной и конечной точке исследования получено не было. В исследовании ADVANCE не было получено достоверных различий по макрососудистым рискам в группах, получающих стандарт-

ную и интенсифицированную терапию [19]. Неоднозначные данные обуславливают необходимость дальнейшего исследования оптимальной гипогликемической терапии СД 2 типа. Однако недавний метаанализ [21] продемонстрировал значительное снижение ССЗ при интенсивном гликемическом контроле, хотя и не было достигнуто уменьшения общей смертности или частоты инфарктов.

Метформин и сердечная недостаточность

Сердечную недостаточность рассматривают как относительное противопоказание для назначения метформина из-за риска развития лактоацидоза, но, несмотря на это, были проведены работы, изучающие применение метформина у больных с сердечной недостаточностью. В недавнем обзоре рассмотрены данные восьми исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 типа с сердечной недостаточностью [21]. В трех исследованиях из данного обзора изучалось применение метфор-

мина у 3327 пациентов, и хотя ни одно из этих исследований не являлось рандомизированным, было показано, что терапия метформинем снижала смертность на 14% по сравнению с другими гипогликемическими препаратами и инсулином. В России было проведено крупное популяционное исследование РЭМБО (Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с сахарным диабетом у больных ХСН), продемонстрировавшее преимущества терапии метформинем по сравнению с контрольной группой в отношении течения сердечной недостаточности [22].

Метаболические эффекты метформина

Улучшение исходов сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально связанных с терапией метформинем, можно объяснить ее положительным влиянием на метаболические факторы риска ССЗ [23]. Положительное действие метформина в отношении метаболических факторов представлено в таблице 1. Терапия метформинем была эффективна в отношении показателей дислипидемии и коагуляции, веса и индекса массы тела. Причем снижение антропометрических показателей превышало подобное на терапии препаратами сульфонилмочевин. Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) продемонстрировала уменьшение случаев метаболического синдрома на 17% среди пациентов, принимавших метформин, по сравнению с плацебо. Несмотря на то что изменение образа жизни приводило к снижению частоты метаболического синдрома на 41% и улучшению всех его показателей, терапия метформинем была результативнее в отношении изменения показателей окружности талии, контроля гликемии и повышения уровня липопротеинов высокой плотности [24]. Положительное влияние метформина на метаболические показатели связывают с механизмом его действия.

Метформин – единственный бигуанид, рекомендованный к применению Европейской группой по разработке тактики ведения СД 2 типа. Терапия метформинем широко распространена во всех странах мира. По частоте назначения больным СД 2 типа метформин занимает лидирующие позиции среди других пероральных сахароснижающих препаратов.

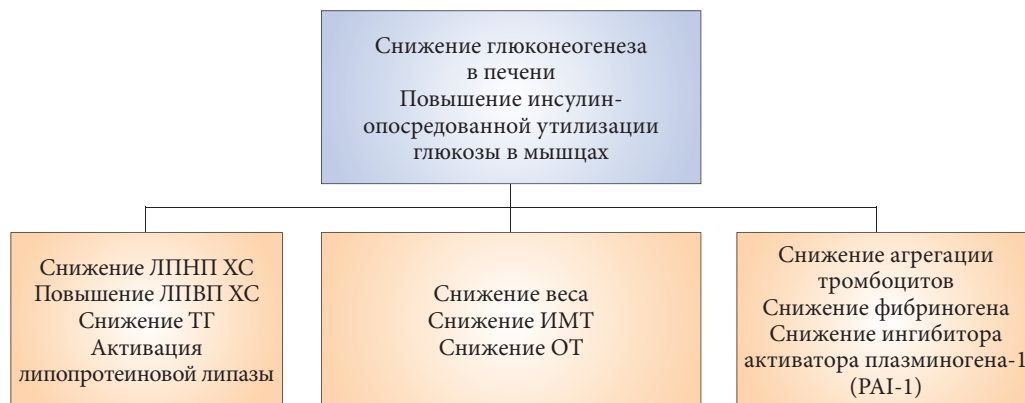


Механизм действия метформина

До недавнего времени механизм действия метформина оставался неясным, но последние исследования показали, что метформин вызывает фосфорилирование цАМФ – коактиватора CREB-протеина, что приводит к уменьшению экспрессии гена, индуцирующего глюконеогенез [5]. Кроме этого, метформин увеличивает инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы в периферических тканях, улучшая гликемический контроль и уменьшая концентрацию свободных жирных кислот – субстрата, доступного для глюконеогенеза [25]. Все это обуславливает основные метаболические эффекты метформина (рис. 1). Эти данные позволяют предположить, что терапия метформином может увеличивать продолжительность жизни пациентов и положительно влиять на их выживаемость.

Метформин и выживаемость

При сравнении эффективности различных гипогликемических препаратов оценивать их влияние на выживаемость достаточно трудно в связи с многочисленными факторами, влияющими на гликемический контроль, и, как следствие, сложным дизайном таких исследований. Тем не менее есть предположения о лучшей выживаемости пациентов, получающих метформин [26]. В рандомизированном исследовании UKPDS [32] среди пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа и ожирением, получавших интенсивную терапию препаратами сульфонилмочевины, инсулином или метформином, оценивалась их эффективность в сравнении со стандартной терапией или диетой. Лучшие результаты в отношении диабет-связанных исходов и общей смертности были у пациентов, получавших метформин (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,97), по сравнению с теми, кому проводилась терапия препаратами сульфонилмочевины или инсулином. По сравнению с плацебо применение мет-



ЛПНП ХС – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПВП ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

Рис. 1. Метаболические эффекты метформина*

*Адаптировано по [31].

формина значительно снижало общую смертность и смертность, связанную с диабетом. Назначение метформина 19 пациентам предотвращало смертельный исход у одного из них.

На сегодняшний день одним из самых известных и заслуживающих внимания препаратов метформина является Метфогамма («Вёрваг Фарма», Германия). Метфогамма имеет широкий спектр дозировок – 500, 850 и 1000 мг по 30 и 120 таблеток в упаковке. Терапия препаратом Метфогамма позволяет эффективно контролировать нарушения углеводного и жирового обмена и снижает многочисленные общие факторы риска ССЗ и ХБП; положительно влияет на свертывающую систему крови, улучшает ее реологические свойства, уменьшает риск тромботических осложнений СД; способствует нормализации эндотелиальной функции; достоверно улучшает показатели массы тела, индекса массы тела и окружности талии и оказывает профилактическое действие относительно развития метаболического синдрома. Все это положительно влияет на прогноз и выживаемость, позволяет снизить количество катастрофических сердечно-сосудистых осложнений, общую смертность и смертность, связанную с диабетом, что осо-

бенно актуально для пациентов с сочетанием СД и ХБП, которые относятся к категории высочайшего риска ССЗ и их неблагоприятных осложнений.

Терапия Метфогаммой (метформин) рассматривается как достаточно безопасная относительно риска развития лактоацидоза, ее возможно назначать пациентам с 3-й стадией ХБП. Пограничным значением для начала терапии метформином считается СКФ 45–30 мл/мин/1,73м² (3В стадия ХБП). Абсолютным противопоказанием для метформина является СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (4-я стадия ХБП). Таким образом, назначение Метфогаммы пациентам с сочетанием СД 2 типа и ХБП 1–3-й стадии можно считать оправданным, безопасным и перспективным.

В заключение следует отметить, что в настоящее время метформин – единственный бигуанид, рекомендованный к применению Европейской группой по разработке тактики ведения СД 2 типа (European NIDDM Policy Group, 1993). Терапия метформином широко применяется во всех странах мира. По частоте назначения большим СД 2 типа метформин занимает лидирующие позиции среди других пероральных сахароснижающих препаратов. ☺

Литература
→ С. 91–92



ФГБУ
«Государственный
научно-
исследовательский
центр
профилактической
медицины»
Минздравсоц-
развития России

Бета-адреноблокаторы в лечении ИБС и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Академик РАМН, д. м. н., проф. Р.Г. ОГАНОВ

Обсуждается проблема применения бета-адреноблокаторов при лечении различных форм ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Доказано, что бисопролол является самым эффективным антиангинальным, антиишемическим и антигипертензивным БАБ, положительно влияя на качество жизни кардиологических больных и увеличивая ее продолжительность. Эффективность и безопасность высококардиоселективного БАБ бисопролола позволяет рекомендовать препарат для лечения ИБС, АГ и ХСН у больных с СД и метаболическим синдромом.

Значению симпатoadрeнaлoвoй системы (CAC) в развитии ишемии миокарда и артериальной гипертензии (АГ) уже в 50–60-х гг. прошлого столетия придавали большое значение, в том числе и в России – достаточно вспомнить работы Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова. Было показано, что симпатикотония не только увеличивает потребность миокарда в кислороде и может приводить к ишемии, повышает и поддерживает высокий уровень артериального давления (АД), но и увеличивает риск ряда других негативных для сердечно-сосудистой системы эффектов, таких как аритмии, гипертрофия миокарда, дис-

функция эндотелия, активация тромбоцитов, дислипидемия, инсулинорезистентность [1, 2].

Интерес к САС еще более возрос после появления в клинической практике препаратов, способных на разных уровнях влиять на ее активность и прогноз пациентов. Среди этих препаратов испытание временем выдержали бета-адреноблокаторы (БАБ), эффективно используемые при самых различных состояниях [3, 4]:

- прием БАБ после инфаркта миокарда (ИМ) приводит к снижению смертности и повторных ИМ, поэтому при отсутствии противопоказаний эти пациенты должны принимать БАБ;

- при наличии клинически выраженной сердечной недостаточности (СН) и фракции выброса ниже 40% или бессимптомной дисфункции левого желудочка пациенты, принимающие в оптимальных дозах ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагониста рецепторов ангиотензина (иАПФ/АРА), должны принимать БАБ с доказанной эффективностью при СН: бисопролол, метопролол сукцинат, карведилол, небиволлол (для пожилых пациентов). При декомпенсации может потребоваться временное снижение дозы или отмена БАБ, однако их прием следует возобновить, как только это позволит состояние пациента (вновь с малых доз с последующим титрованием);
- при стабильной стенокардии БАБ устраняют симптомы ишемии миокарда и повышают переносимость физических нагрузок, тем самым улучшают качество жизни пациентов, однако влияние БАБ на прогноз этих пациентов не доказано;
- у пациентов, подвергшихся некардиальным хирургическим вмешательствам, как правило, отмечается повышенная активность САС, приводящая к уве-



личению частоты сердечных сокращений, потребности миокарда в кислороде, что может быть небезопасным для больного ИБС. В этих случаях БАБ должны использоваться в периоперационном периоде, то есть назначаться 1) больным ИБС или с признаками ишемии миокарда по данным стресс-теста до операции; 2) больным, которым планируется хирургическое вмешательство высокого риска; 3) больным, ранее получавшим БАБ по поводу ИБС, АГ или нарушений ритма сердца.

При длительной терапии после реваскуляризации миокарда у больных ИМ, острым коронарным синдромом или дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний показано назначение или продолжение приема БАБ. Для достижения целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.) в качестве препаратов первой линии рекомендуются БАБ и/или иАПФ [5].

Наряду с эффектами, свойственными БАБ как классу, отдельные препараты имеют особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые следует учитывать при лечении конкретных больных, особенно с сочетанной патологией [6].

В тканях и органах человеческого организма есть 2 типа бета-блокаторов – бета1 и бета2. В сердце преобладают бета1-адренорецепторы, соответственно БАБ, действующие в основном на эти рецепторы, называют кардиоселективными.

Среди современных БАБ наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол, индекс селективности которого в 2 раза выше, чем у бетаксолола, в 5 раз – чем у метопролола и в 6–7 раз – чем у атенолола и пропранолола. Сродство бисопролола к бета1-адренорецепторам в 100 раз выше, чем к бета2-адренорецепторам, благодаря чему он мало влияет на периферическое кровообращение, тонус мускулатуры бронхов, не ухудшает метаболизм липидов и углеводов.

Одной из важнейших для клинической практики характеристик БАБ является их липофильность (степень растворения в липидах) и гидрофильность (степень растворения в воде). От этих свойств зависит эффективность БАБ при различных заболеваниях, а также появление нежелательных побочных эффектов.

Липофильные БАБ быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте (90%) и метаболизируются в печени (80–100%). Гидрофильные БАБ всасываются в желудочно-кишечном тракте на 30–70% и в основном экскретируются с мочой. Эти свойства БАБ приходится учитывать при патологии печени и почек.

Преимуществом бисопролола является его амфифильность, то есть способность растворяться и в воде, и в липидах, препарат почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте вне зависимости от факта приема пищи. Экскреция бисопролола осуществляется в равных долях печенью и почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу при нетяжелой патологии этих органов. Благодаря продолжительному периоду полувыведения бисопролол может применяться один раз в сутки, что повышает приверженность пациентов лечению.

В отечественной и зарубежной литературе использованию БАБ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) посвящено огромное количество публикаций, поэтому в этой статье акцент будет сделан на свойствах БАБ, которые следует учитывать при лечении больных с сочетанной патологией: ИБС, АГ, сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета (СД).

Связь гипергликемии и ССЗ является положительной и непрерывной, у мужчин с сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета риск ССЗ увеличивается в 2–3 раза, а у женщин – в 3–5 раз. Контроль гипергликемии улучшает прогноз этих больных, но риск сердечно-сосудистых

осложнений остается достаточно высоким и требует энергичной кардиоваскулярной профилактики и терапии [7].

В настоящее время СД считается независимым фактором риска ИБС, который при стратификации риска рассматривается как эквивалент наличия ССЗ. Сочетание СД и ИБС неблагоприятно с точки зрения прогноза, особенно при неконтролируемой гипергликемии. Развитие, течение, профилактические мероприятия и подбор терапии у больных ИБС при СД имеют свои особенности:

- риск развития ИБС повышен в 3–5 раз, течение в большей степени зависит от длительности заболевания;

Бета-адреноблокаторы необходимо назначать при отсутствии противопоказаний всем больным со стабильной стенокардией после перенесенного ИМ и с ХСН.

При этом предпочтение следует отдавать высокоселективным БАБ:

они реже, чем неселективные, вызывают побочные эффекты.

- осложнения ИБС развиваются раньше, и к 50-летнему возрасту у 40–50% больных развивается как минимум одно из осложнений;
- ИБС часто протекает бессимптомно как безболевого ишемия миокарда, вплоть до безболевого ИМ;
- ИБС нередко осложняется острым коронарным синдромом и угрожающими жизни аритмиями;
- при ИБС на фоне СД быстрее развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в том числе после ИМ;
- при ИБС часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки, что затрудняет проведение реваскуляризации.



При лечении стабильной ИБС выделяют 2 основные цели:

1) устранить, уменьшить частоту приступов и таким образом улучшить качество жизни пациентов; 2) предупредить возникновение осложнений (ИМ, внезапная смерть), улучшить прогноз и тем самым увеличить продолжительность жизни пациентов.

Таким образом, если различные терапевтические стратегии одинаково эффективны в облегчении симптомов заболевания, то предпочтение следует отдать препаратам, одновременно улучшающим прогноз жизни.

В многочисленных клинических исследованиях было показано, что БАБ, являясь эффективными антиангинальными, антиишемическими препаратами, существенно уменьшают вероятность внезапной смерти, увеличивают продолжительность жизни после перенесенного ИМ и при развитии ХСН, то есть положительно влияют и на качество, и на продолжительность жизни.

В связи с этим БАБ необходимо назначать при отсутствии противопоказаний всем больным со стабильной стенокардией после перенесенного ИМ и с ХСН. При этом предпочтение следует отдавать высокоселективным БАБ:

они реже, чем неселективные, вызывают побочные эффекты, больные лучше переносят эти препараты, их эффективность была доказана в крупных клинических исследованиях (биспролол, метопролол сукцинат, карведилол, небиволол). Следует помнить, что для достижения хорошего эффекта БАБ необходимо добиваться отчетливой блокады бета-адренорецепторов, для чего частоту сердечных сокращений в покое необходимо поддерживать в пределах 55–60 уд/мин [8–10].

Основной целью лечения больных АГ является снижение риска развития осложнений и смерти от них, что достигается снижением уровня АД до целевых значений (при неосложненной гипертензии < 140/90 мм рт. ст., при сочетании с СД < 130/80 мм рт. ст.), коррекцией имеющихся дополнительных факторов риска и лечением сопутствующих заболеваний [11, 12].

Прогноз больного с АГ зависит, в первую очередь, от уровня АД, но также и от наличия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Сочетание АГ с сахарным диабетом существенно увеличивает риск развития макро- и микрососудистых поражений (диабетическая нефропатия, инсульт, ИМ, ИБС, ХСН, периферические сосудистые заболевания) и тем самым способствует увеличению сердечно-сосудистой смертности. Для больных СД установлен целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. Для 5 классов гипертензивных препаратов (БАБ, диуретиков, иАПФ, АРА, антагонистов кальция дигидропиридинового ряда) доказано, что они не только эффективно снижают АД, но и уменьшают смертность, улучшая тем самым прогноз жизни этих больных.

В последние годы роль БАБ как антигипертензивных препаратов первой линии подверглась критике, главным образом на основании данных различных метаанализов, показавших более слабое влияние

БАБ на жесткие конечные точки [13, 14]. В то же время анализ данных всех метаанализов, критикующих БАБ при лечении АГ, показал, что в них были скомпрометированы «старые» представители этого класса, прежде всего атенолол. Сегодня не существует убедительных аргументов против применения высокоселективных БАБ в качестве начальной терапии больных АГ [15, 16].

Другой причиной острого отношения к длительному лечению БАБ больных АГ было неблагоприятное влияние этого класса препаратов на липидный, углеводный метаболизм и повышение риска развития СД 2 типа. Однако эти эффекты были свойственны в основном неселективным БАБ, тогда как при применении современных кардиоселективных БАБ риск развития этих метаболических нарушений крайне низкий. Именно поэтому применение при показаниях биспролола возможно у больных СД и дислипидемиями. Кроме того, пока неясно, как влияют названные выше метаболические эффекты на прогноз больных, а высокая эффективность БАБ при лечении ССЗ доказана многочисленными клиническими исследованиями [17].

Нарушения углеводного обмена и АГ входят в число дополнительных критериев диагностики метаболического синдрома, при котором риск ССЗ и СД очень высокий. Отметим: во всем мире наблюдается быстрый рост распространенности метаболического синдрома. Длительное время применение БАБ при метаболическом синдроме было ограничено из-за их неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен. Появление высокоселективных БАБ изменило ситуацию, так как было показано, что эти препараты практически не имеют неблагоприятного влияния на вышеуказанные метаболические показатели. В целом ряде плацебоконтролируемых исследований было установлено, что оригинальный биспролол не

NB

Преимущества биспролола в терапии ИБС, АГ, ХСН и их сочетаний с СД

- Высокая кардиоселективность
- Амфотильные свойства
- Высокая биодоступность
- Длительный период полувыведения
- Возможность приема 1 раз в день независимо от приема пищи
- Не оказывает существенного влияния на липидный и углеводный обмен

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усиление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению. * показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23:4: 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company



В целом ряде плацебоконтролируемых исследований было установлено, что оригинальный бисопролол не оказывал негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, глюкозурии, случаев гипогликемии. Терапия бисопрололом была одинаково эффективна и у молодых, и у пожилых пациентов.

оказывал негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, глюкозурии, случаев гипогликемии. Терапия бисопрололом была одинаково эффективна и у молодых, и у пожилых пациентов. Результаты этих исследований дают основание сделать вывод: бисопролол безопасен для лечения АГ у больных с нарушениями углеводного и липидного обменов [18, 19].

Согласно различным отечественным и зарубежным рекомендациям, при лечении АГ у больных сахарным диабетом предпочтение следует отдавать иАПФ и АРА. Однако, учитывая частое сочетание АГ с ИБС, ИМ, сердечной недостаточностью, БАБ, в первую очередь высокоселективные (бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат), могут успешно применяться, особенно при комбинированной терапии.

Результаты популяционных и клинических исследований во всем мире свидетельствуют о росте почечной патологии, что преимущественно связано с увеличением распространенности ССЗ, СД 2 типа и ожирения. В клиническую практику вошли такие термины, как «кардиоренальный» и «кардиоренометаболический» синдромы. Общность факторов риска и патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистой и почечной

патологии, подходов к их профилактике стала основанием для введения этих терминов.

У больных хронической болезнью почек для достижения целевого уровня АД (< 130/80 мм рт. ст.) могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Препаратами первого выбора являются ингибиторы АПФ или АРА, диуретики, а выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний. Так, бета-адреноблокаторы могут быть использованы при наличии дополнительных показаний: стабильной стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [19–20].

Особого внимания заслуживает использование БАБ при ХСН, поскольку за всю историю их применения в лечении ХСН БАБ прошли путь от полного отрицания до признания необходимости широкого использования [22–24]. Обоснованием к применению БАБ при ХСН является гиперактивация САС, прогрессивно нарастающая по мере увеличения тяжести декомпенсации. Имеются доказательства, что гиперактивация САС способствует увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации заболевания. Таким образом, основная цель применения БАБ в лечении больных ХСН – это снижение смертности и улучшение прогноза жизни.

По крайней мере три БАБ (бисопролол, метопролол сукцинат с замедленным высвобождением и карведилол) в крупных клинических исследованиях доказали эффективность и безопасность, способность уменьшать число госпитализаций, снижать в одинаковой степени риск смерти и улучшать прогноз больных с ХСН II–IV функциональных классов. Бисопролол был первым кардиоселективным БАБ, доказавшим в исследовании SIBIS-II снижение риска смерти на 34% у более чем

2600 больных ХСН III–IV функциональных классов [23].

Изучение эффективности бисопролола было продолжено в исследовании SIBIS-III среди 1050 больных с ХСН II–III функциональных классов. Было доказано, что по эффективности и безопасности начало лечения с бисопролола в течение 6 месяцев с последующим переводом на его комбинацию с эналаприлом не уступает общепринятому режиму – началу лечения с иАПФ эналаприла с последующим добавлением БАБ [24].

Сегодня БАБ наряду с иАПФ являются главными средствами лечения ХСН. Их способность замедлять прогрессирование заболевания, снижать число госпитализаций и улучшать прогноз больных с клинически выраженной ХСН не вызывает сомнений, БАБ должны применяться у всех больных ХСН, не имеющих противопоказаний. При сочетании ХСН и СД 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются [22].

Таким образом, кардиоселективные БАБ остаются широко используемыми препаратами при лечении различных форм ИБС, АГ, ХСН и их сочетаний с СД. Среди этих препаратов бисопролол занимает ведущую позицию благодаря ряду фармакологических особенностей: высокой кардиоселективности, амфифильным свойствам, высокой биодоступности, длительному периоду полувыведения, возможности приема 1 раз в день независимо от приема пищи. Бисопролол имеет хорошую доказательную базу по снижению смертности и улучшению прогноза жизни кардиологических больных, особенно при ХСН. Благодаря высокой кардиоселективности бисопролол не оказывает существенного влияния на липидный и углеводный обмены и может эффективно применяться при наличии показаний (ИБС, АГ, ХСН) у больных с СД и метаболическим синдромом. ●



Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Европейское общество по артериальной гипертонии

Российское медицинское общество по артериальной гипертонии

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития РФ

VIII Всероссийский конгресс

«Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней»

**5-7 марта 2012 года
г. Москва**

Оргкомитет: ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

тел.: 8-495-414-62-70, 8-499-262-75-62

тел./факс: 8-495-414-62-14, 8-499-149-08-51

Место проведения: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Вся информация на сайтах:
www.gipertonik.ru, www.cardioweb.ru

Тезисы принимаются до 1 февраля 2012 г.



Современные принципы терапии возрастного андрогенного дефицита у мужчин

Д. м. н. Ю.Ш. ХАЛИМОВ, Д.С. ФРОЛОВ

Обосновывается необходимость заместительной гормональной терапии у мужчин с диагнозом «возрастной гипогонадизм». Дана классификация препаратов, используемых для лечения андрогенного дефицита, приведена их сравнительная характеристика. Доказано, что препаратом выбора является инъекционная форма тестостерона ундеканоата (Небидо®).

Терапия Небидо® обеспечивает физиологический уровень гормона в организме и поддержание постоянной (без существенных колебаний) концентрации тестостерона в крови; эффективна в отношении усиления половой функции, улучшения липидного профиля, снижения массы тела, повышения либидо и настроения; безопасна в отношении влияния на предстательную железу. Внутримышечный способ введения препарата с достаточно длительными интервалами между инъекциями (4 инъекции на курс с интервалами 6, 18 и 30 недель) повышает приверженность пациентов лечению.

По определению Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин (ISSAM), под синдромом возрастного андрогенодефицита у мужчин понимают клинический и биохимический синдром, ассоциированный со зрелым возрастом и характеризующийся соответствующими симптомами в сочетании с дефицитом уровня тестостерона в крови [1].

Основное количество (около 98%) тестостерона в организме мужчины циркулирует в плазме в связанном с белками виде: с альбумином и с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Только около 2% тестостерона находится в несвязанной, свободной форме. Биологически активными являются свободная и связанная с альбумином фракции тестостерона. По данным Массачусетского исследо-

вания пожилых мужчин (MMAS), уровень биодоступного тестостерона начинает снижаться уже с 30–35 лет со скоростью около 2–3% в год, а общего – с 50–55 лет на 0,8–1,6% в год, схожие показатели получены и в других исследованиях [2]. Так, в возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона плазмы составляет около 60% от его среднего уровня в возрасте 20 лет, а свободного – всего лишь 20%. Такая разница в уровнях фракций может быть объяснена возрастным увеличением содержания ГСПС, скорость которого составляет примерно 1,6% в год (рис. 1).

При постановке диагноза андрогенного дефицита следует учитывать сочетание следующих симптомов: снижение либидо, эректильная дисфункция, депрессия, сонливость, остеопороз, снижение мышечной массы и силы, уменьшение лобкового оволосения, нарушения сна, ухудшение памяти, раздражительность. Вместе с тем наличие клиники (могут присутствовать лишь некоторые симптомы) должно сочетаться со снижением уровня тестостерона (рис. 2) [3]. С появлением новых эффективных и безопасных андрогенных



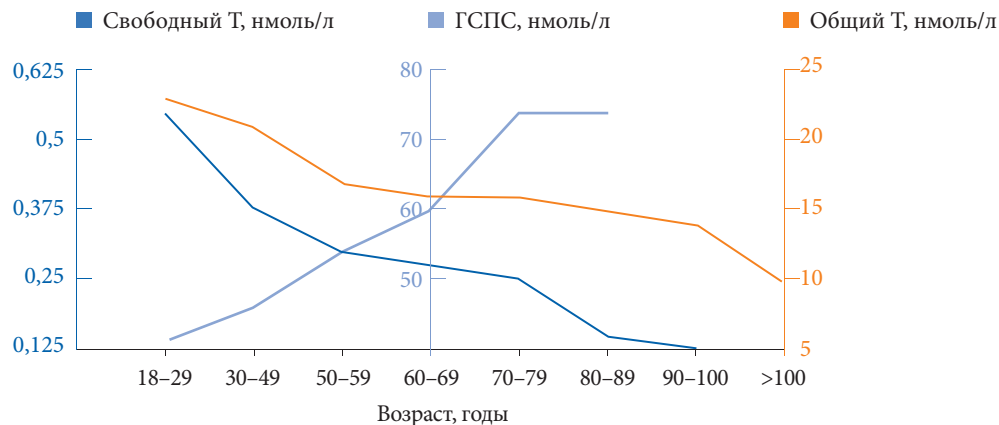
препаратов, а также новых данных о позитивных эффектах андрогенов и значительном вкладе дефицита тестостерона в процесс старения интерес к заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у мужчин значительно возрос, и в настоящее время наличие возрастного гипогонадизма рассматривается как показание для назначения терапии [4].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке существует большое число андрогенных препаратов для ЗГТ. Можно выделить два основных принципа ЗГТ – проведение заместительной терапии экзогенными андрогенами (табл. 1), а также проведение стимулирующей терапии хорионическим гонадотропином, направленной на стимуляцию синтеза собственного (эндогенного) тестостерона.

В зависимости от пути введения современные препараты подразделяются на пероральные, трансдермальные (пластыри, кремы, гели), подкожные и инъекционные.

В настоящее время широко используется пероральный препарат – тестостерона ундеканоат. При попадании в желудочно-кишечный тракт он хорошо всасывается и с током лимфы попадает к органам-мишеням: яичкам, костной ткани, мышцам, коже и волосам, головному мозгу. Период полувыведения препарата из плазмы составляет 3–4 часа. Однако даже при трехкратном приеме препарата в течение суток уровень тестостерона опускается ниже физиологических значений (рис. 3), в связи с чем часто не отмечается необходимого клинического эффекта [5]. Кроме того, непостоянная абсорбция и относительно высокая стоимость препарата существенно ограничивают его широкое применение.

В некоторых странах, преимущественно в Австралии и Англии, широкое распространение получили подкожные импланты тестостерона. Проведение данной процедуры требует разреза кожи троакаром. И хотя действие препарата продолжается до 6 месяцев,



ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды, Т – тестостерон.

Рис. 1. Возрастные изменения уровней общего, свободного тестостерона и ГСПС*

* Адаптировано по [14].

временами может происходить самоэкстракция импланта, а также возникать инфекция в месте инвазивного вмешательства [4].

В области разработки современных трансдермальных средств гормональной терапии проводятся широкомасштабные научные исследования. Ежегодно на рынке появляются новые гели, кремы, мази, пластыри. В своей работе R. Swerdloff и соавт. (2000) дали сравнительную характеристику эффективности и безопасности применения тестостеронсодержащего геля и пластыря. Авторы отмечают равную безопасность и пластыря, и геля, но первенство в эффективности отдают гелю [6]. Однако ежедневное применение местных препаратов тестостерона имеет существенное ограничение по причине неудобства для пациентов. Не рекомендуется в течение 6 часов после нанесения гелей принимать душ, посещать сауну, бассейн. Кроме того, применение геля ограничивают такие факторы, как жаркий климат, повреждения или высыпания на коже. Пациентам, использующим гель, рекомендуется прикрывать место нанесения геля одеждой, чтобы снизить вероятность его передачи. У партнерш пациентов риск контакта с гелем несколько выше, поэтому их следует наблюдать на предмет выяв-

ления симптомов вирилизации. Следует также избегать контактов кожи с нанесенным гелем с кожей детей. Ежедневное нанесение гелей в утренние часы ограничивает возможность их длительного



Инъекция Небидо® (в 1 ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканоата) производится один раз в 10–14 недель. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона и не происходит кумуляции вещества. Небидо® следует вводить строго внутримышечно и очень медленно.

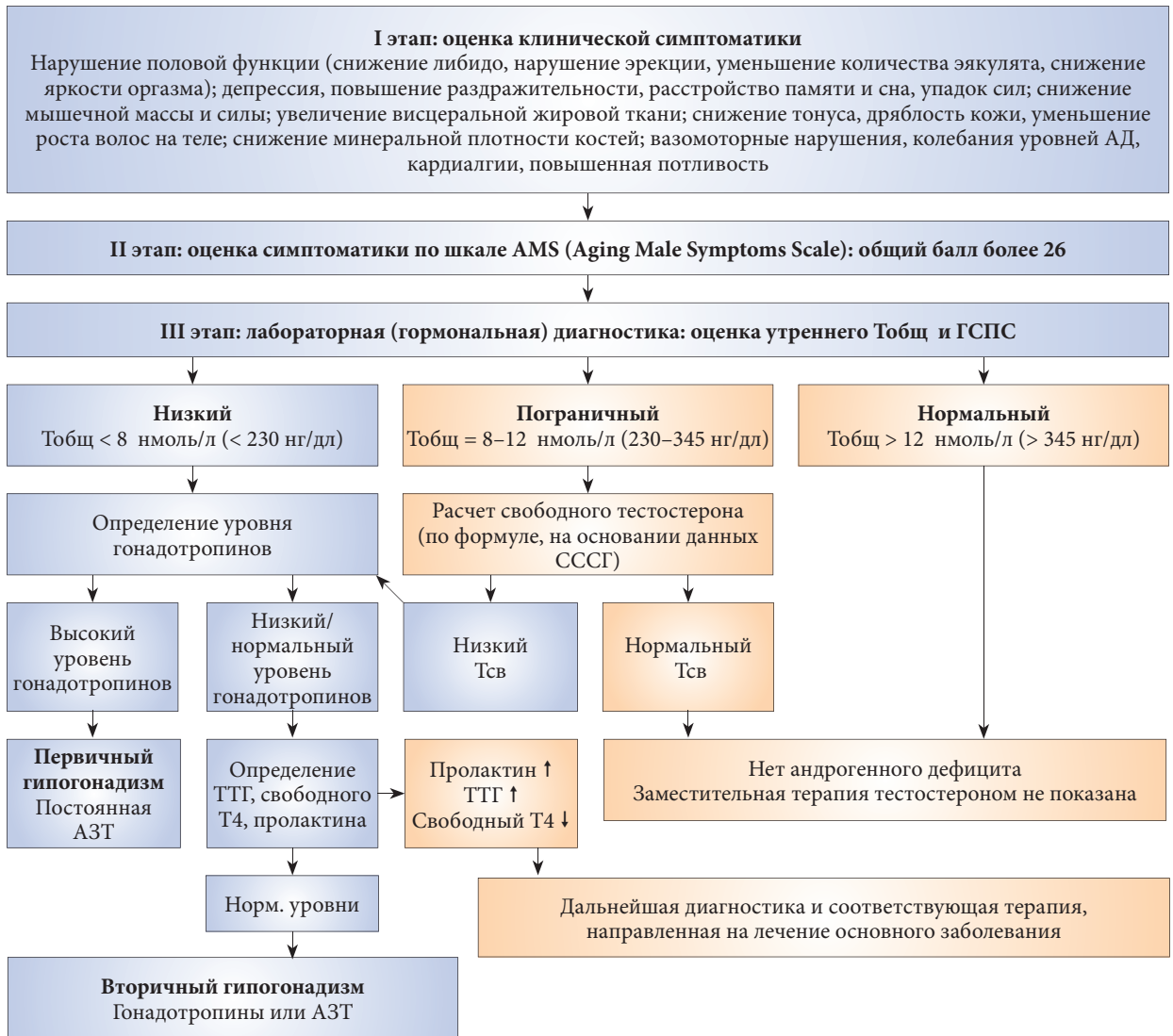
Перед началом лечения следует определить величину содержания тестостерона в сыворотке. Первый интервал между инъекциями может быть сокращен, но он должен составлять не менее 6 недель. Равновесная концентрация при такой дозе достигается быстро.

В конце интервала между инъекциями рекомендуется измерять величину содержания тестостерона в сыворотке. Если уровень гормона ниже нормальных показателей, данный факт может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности увеличения интервала между инъекциями, однако он должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель.

применения из-за определенного неудобства. Общепарафармакологические исследования показали: уже через несколько месяцев 30% пациентов нарушают режим терапии при ежедневном применении лекарств, что снижает эффективность лечения [7]. В последнее время внимание исследователей привлекла альтернативная возможность лечения дефицита андрогенов – использование хорионического гонадотропина. Это стало возможным после того, как было установлено уча-

стие гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе возрастного андрогенодефицита у пожилых мужчин. У пожилых мужчин в меньшей степени, чем у молодых мужчин, хорионический гонадотропин стимулирует клетки Лейдига вырабатывать тестостерон. В связи с ограниченностью информации о терапевтических и побочных эффектах хорионического гонадотропина у пожилых мужчин, данный вид терапии в настоящее время не рекомендуется для лечения возрастного гипогонадизма,

за исключением тех случаев, когда необходимо сохранение или восстановление фертильности, так как при применении данного препарата не происходит угнетение сперматогенеза [5]. Внутримышечные инъекции пролонгированных эфиров тестостерона – широко применяемый метод ЗГТ у мужчин с гипогонадизмом. Два наиболее известных эфира тестостерона – тестостерона ципионат и тестостерона энантат – имеют похожую фармакокинетику. При внутримышечном



ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды; Тобщ – общий тестостерон; Тсв – свободный тестостерон; АД – артериальное давление; ТТГ – тиреотропный гормон; АЗТ – андрогензаместительная терапия; СССГ – сексстероидсвязывающий глобулин.

Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения низкого уровня тестостерона у мужчин

Эндокринология

НЕБИДО®

тестостерон ундеканонат

Живи в полную силу



Для восстановления
физиологического уровня
тестостерона

4 инъекции в год*
***раз в 10–14 нед.**



Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканата)

Показания: недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома простаты или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Небидо® противопоказан женщинам. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью. **Способ применения и дозы:** интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10 – 14 недель. Нельзя смешивать Небидо® с другими лекарственными средствами. Небидо® предназначен только для внутримышечных инъекций. **Побочные эффекты:** при использовании Небидо® наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как: диарея, болевой синдром, головокружение, повышенное потоотделение, нарушения дыхания, акне, гинекомастия, зуд, кожные нарушения, боль в яичках, заболевания простаты, местные реакции на введение препарата. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Актуальная версия инструкции от 29.10.2008. **Регистрационный номер** ЛС 001028

Телефон доверия по вопросам
мужского здоровья:

8-800-200-20-15

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 00	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 00
Ростов-на-Дону	(863) 206 20 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 232 62 60

www.bayerhealthcare.ru

www.prodlisex.ru



Bayer HealthCare

Реклама

L.RU.GW.12.2011.0072



Таблица 1. Препараты, используемые для лечения андрогенодефицита

Способ введения	Действующее вещество / лекарственная форма	Торговое название	Дозировка
Инъекционные	Тестостерона ципионат	Депо-Тестостерон	200–400 мг каждые 3–4 недели, в/м
	Тестостерона энантат	Деластерил	200–400 мг каждые 2–4 недели, в/м
	Смесь эфиров тестостерона	Тестостерон Депо, Сустанон 250*, Омнадрен 250*	250 мг каждые 3 недели, в/м
	Тестостерона ундеканонат	Небидо*	1000 мг каждые 10–12 недель, в/м
Пероральные	Флуоксиместеролон	Галотестин	5–20 мг ежедневно
	Метилтестостерон	Метандрен	10–30 мг ежедневно
	Тестостерона ундеканонат	Андриол*	120–200 мг ежедневно
	Местеролон	Провирон*, Вистинон, Вистимон	25–75 мг ежедневно
	Бuccальные таблетки	Стриант	30 мг 3 раза в день
Подкожные	Импланты тестостерона	–	1200 мг каждые 6 месяцев
Трансдермальные	Пластыри с тестостероном (скротальные и накожные)	Андродерм, Тестодерм	2,5–7,5 мг ежедневно
	Тестостерон гель	Андрогель*	25–50 мг ежедневно
	Тестостерон крем	Андромен	10–15 мг ежедневно
	Дигидротестостерон гель	Андрактим	Индивидуально

* Препараты, зарегистрированные в России.

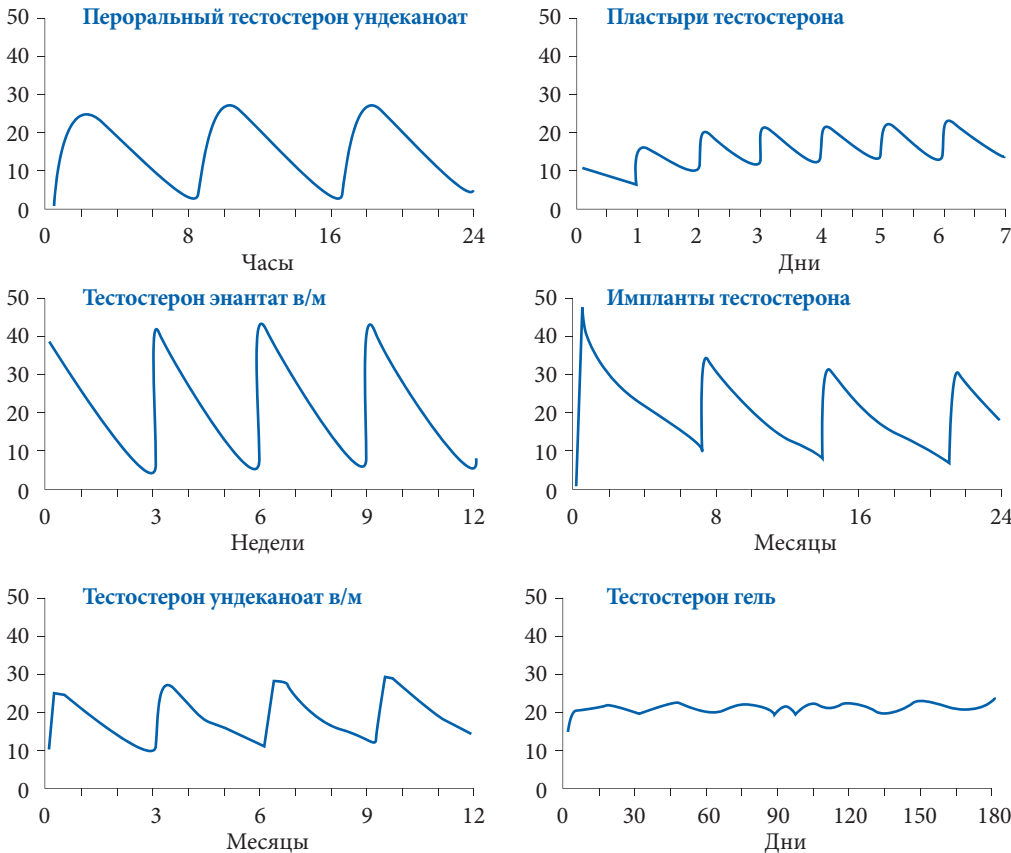


Рис. 3. Фармакокинетика различных препаратов тестостерона*

* Адаптировано по [9].

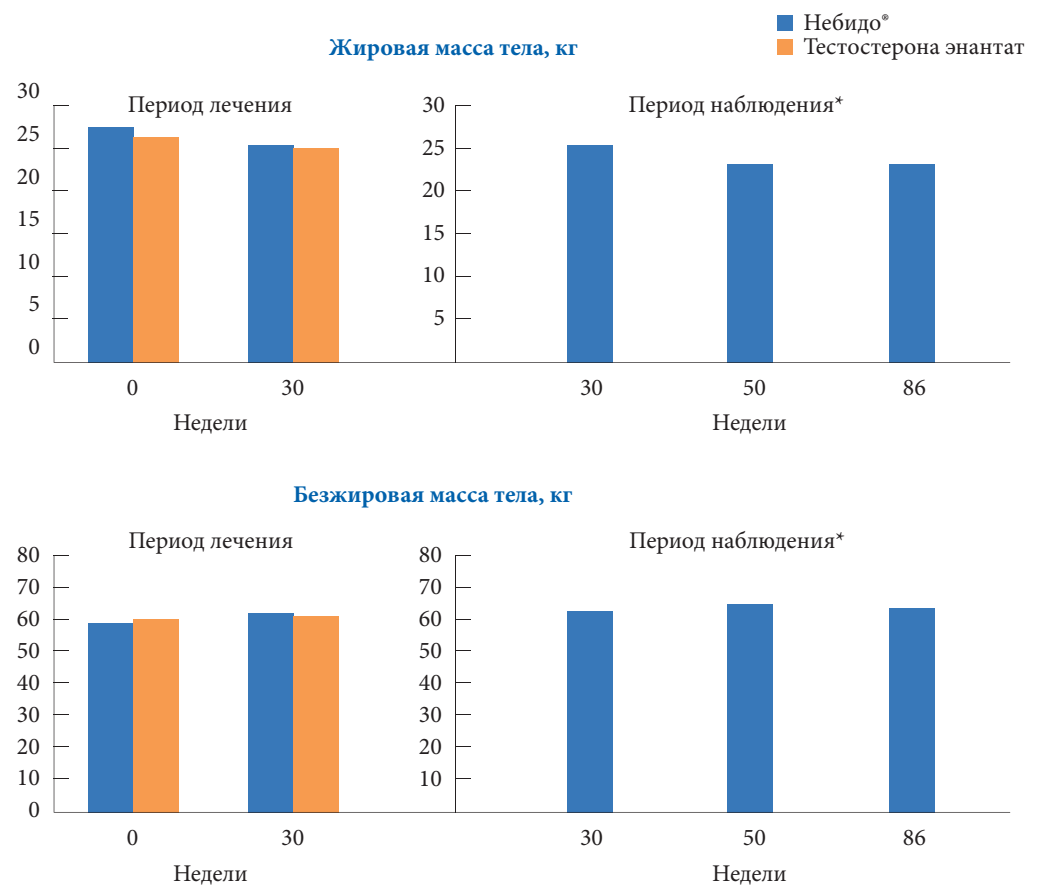
введении этих препаратов создается депо, из которого препарат высвобождается в кровеносное русло. В течение первых 2–3 дней после введения уровень тестостерона повышается до супрафизиологических цифр, а затем медленно снижается на протяжении последующих 2 недель до субнормальных значений (рис. 3). Подобный эффект наблюдается и при введении препаратов, содержащих смесь эфиров тестостерона (Сустанон®, Омнадрен®). Недостатком инъекционных короткодействующих препаратов тестостерона является частота инъекций: 17–26 инъекций в год с интервалом между инъекциями 2–3 недели. Резкие изменения в уровне тестостерона, зачастую ощущаемые самим пациентом как подъемы и снижения либидо, общего самочувствия, эмоционального статуса, являются нежелательными качествами данных препаратов [8].

В настоящее время препаратом выбора среди инъекционных форм является тестостерона ундеканонат (Небидо®). Данный препарат применяется 4 раза в год, при этом на



протяжении всего периода между инъекциями поддерживается концентрация тестостерона в крови в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений уровня (рис. 3). Такое длительное терапевтическое действие препарата обусловлено сочетанием молекулярной структуры действующего вещества, масляной основой и внутримышечным введением лекарственного средства, что в совокупности позволяет достичь периода полувыведения продолжительностью около 90 дней [9].

При проведении исследования среди 13 мужчин с гипогонадизмом, получавших 4 инъекции тестостерона ундеканоата с 6-недельным интервалом, было установлено, что повторные инъекции Небидо® способствуют постепенному росту общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений. Авторы указывают, что при повторных инъекциях тестостерона ундеканоата регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, а также эстрадиола и ГСПС. При этом пациенты отмечали субъективное улучшение общего самочувствия и сексуальной функции, особенно они выделяли эмоциональную стабильность при выраженном снижении перепадов настроения и проявлений тревожно-депрессивного синдрома [10]. F. Jockenhovel и соавт. (2004) в широкомасштабном исследовании при сроках наблюдения до 24 месяцев проводили терапию препаратом Небидо® с 12-недельными интервалами. В выводах авторы констатируют: за все время исследования уровень тестостерона постоянно оставался в пределах нормы, не фиксировалось супрафизиологических пиков тестостерона; пациенты группы Небидо® были эмоционально стабильны, в отличие от пациентов, получавших тестостерона энантат; отмечено улучшение настроения и сексуальной функции; не выявлено отрицательного влияния на простату и гематологические параметры;



* Отсчет с 30-й недели.

Рис. 4. Изменение жировой и безжировой массы тела во время 30-недельного лечения Небидо® с последующим лечением только Небидо® в течение 80–84 недель

требовалось значительно меньшее количество инъекций, чем при лечении тестостерона энантатом (4–5 и 17–26 инъекций в год соответственно) [9]. F. Jockenhovel и соавт. (2004), а также M. Zitzmann и соавт. (2005) приводят интересные данные, свидетельствующие о том, что на фоне постоянного применения препарата Небидо® наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней не только эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, но и гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ) при умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина [9, 11]. Авторы наглядно демонстрируют снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов на фоне про-

димой терапии (рис. 4), снижение уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (рис. 5), а также увеличение минеральной плотности костной ткани (рис. 6) при отсутствии отрицательных воздействий на предстательную железу. Динамику параметров, определяющих сексуальную жизнь пациентов, получающих заместительную терапию тестостероном ундеканоатом в течение 30 недель, детально изучили D. Hubler и соавт. (2001). Выявлено достоверное повышение либидо, улучшение эректильной функции, а также повышение субъективной удовлетворенности половой жизнью [12]. Инъекция Небидо® (в 1 ампуле содержится 1000 мг тестостерона

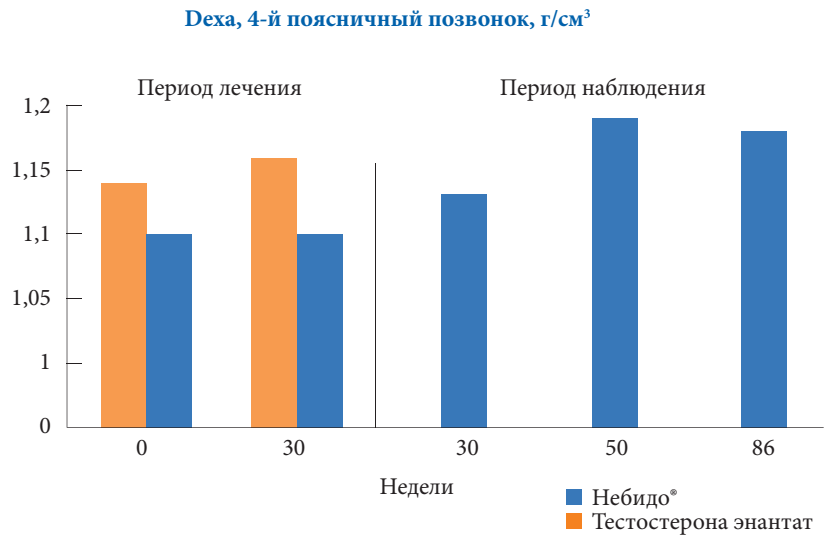
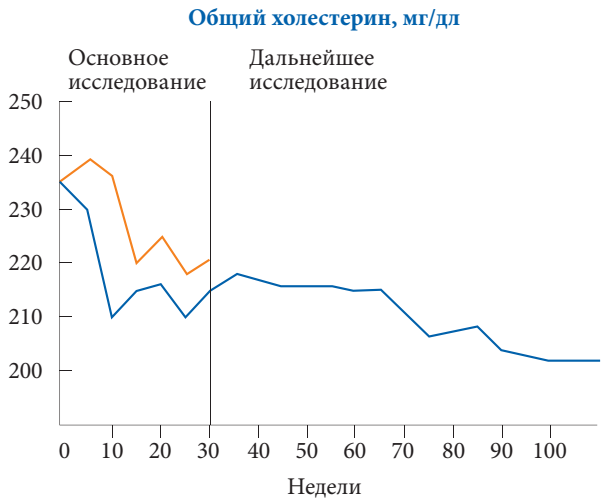


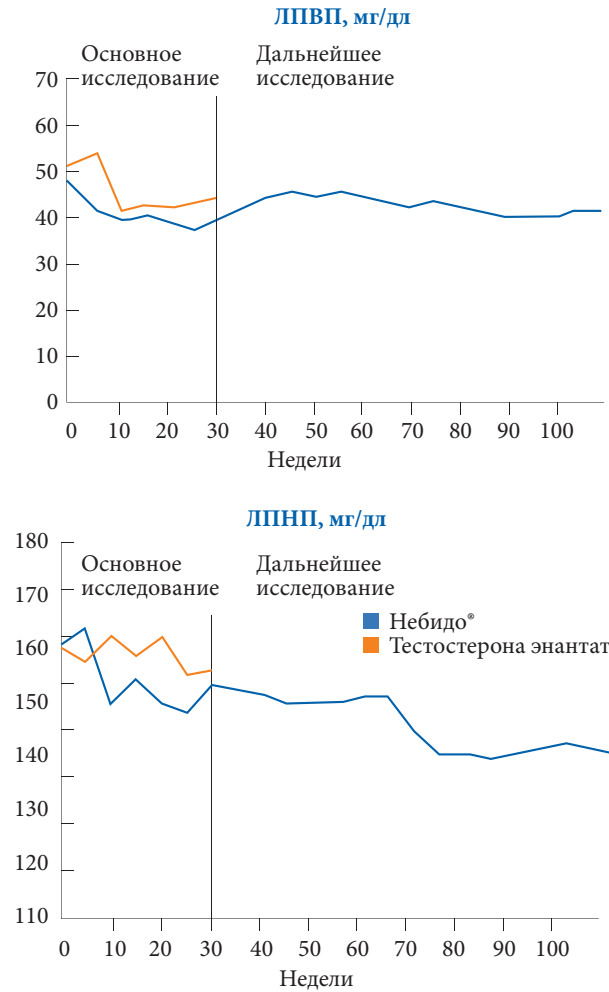
Рис. 6. Положительное влияние Небидо® на минеральную плотность костной ткани в сравнении с исходной

ундеcanoата) производится один раз в 10–14 недель. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона и не происходит кумуляции вещества. Небидо® следует вводить строго внутримышечно и очень медленно. Перед началом лечения следует определить величину содержания тестостерона в сыворотке. Первый интервал между инъекциями может быть сокращен, но он должен составлять не менее 6 недель. Равновесная концентрация при такой дозе достигается быстро. В конце интервала между инъекциями рекомендуется измерять величину содержания тестостерона в сыворотке. Если его уровень ниже нормальных показателей, данный факт может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности увеличения интервала между инъекциями, однако он должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель.

Каждые три месяца в течение первого года терапии, а затем один раз в год следует проводить пальцевое ректальное исследование и оценивать уровень простатспецифического антигена (ПСА), гемоглобина и гематокрита в сравнении с базовыми значениями. Влияние тестостерона на предстательную железу вызывает серьезную обеспокоенность среди клиницистов в связи с высокой распространенностью заболеваний предстательной железы у мужчин пожилого возраста. Согласно проведенным клиническим исследованиям, лечение Небидо® не сопровождается ростом концентрации ПСА и увеличением объема предстательной железы [13].

Таким образом, терапия Небидо® обладает несомненным позитивным действием на липидный спектр, массу тела, сексуальную функцию и настроение. Применение препарата у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом эффективно, безопасно и существенно улучшает качество их жизни. Для восстановления уровня тестостерона требуется лишь 4 инъекции в год, при этом отсутствует супрафизиологическое повышение уровня тестостерона после его введения.

Безусловный эффект, удобство и безопасность применения с точки зрения практического врача позволяют отдать Небидо® предпочтение в терапии андрогенного дефицита. ☼



ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Рис. 5. Положительное влияние Небидо® на липидный профиль

Литература
→ С. 92–93

I конгресс урологов Сибири с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации урологических заболеваний»

17–18 мая 2012 года, г. Кемерово

Государственная филармония Кузбасса, Советский проспект, д. 68

Основные темы конференции:

- Мочекаменная болезнь – актуальные вопросы консервативной терапии и оперативного лечения
- Онкоурология – тактика и лечение злокачественных опухолей почек, мочевого пузыря и простаты
- Воспалительные заболевания почек, мочевого пузыря, простаты
- Реабилитация урологических больных

Контактные лица оргкомитета:

Фарбинович Владимир Яковлевич	(3842) 39-65-57, +7 (903) 907-43-02, trileb@rambler.ru
Худяшов Сергей Александрович	(923) 615-33-70, ansans@rambler.ru
Помешкин Евгений Владимирович	(3842) 36-49-16, +7 (905) 909-59-72, pomeshkin@mail.ru
Кузнецова Наталья Николаевна	(903) 907-18-07, Erginmc@gmail.com
Устинова Ольга Анатольевна	(923) 520-69-23, ustinovaolga14@rambler.ru,
Медведева Наталья Леонидовна	(905) 070-73-56, medvedeva555@yandex.ru

Организационный взнос за участие в конференции составляет:

- 1500 рублей при оплате до 31 марта 2012 г.
- 2000 рублей при оплате с 31 марта по 30 апреля 2012 г.

По вопросам питания, банкета, бронирования гостиниц, авиа- и железнодорожных билетов, организации трансфера и выставления счетов:
kundik@nicko.ru или по тел. (383) 249-40-25

Более подробную информацию вы можете получить на сайте
<http://www.nicko.ru/novosibirsk> или <http://uroweb.ru/>



Галвус (вилдаглиптин) – актуальные возможности в управлении гипогликемией

В Москве в рамках всемирного Дня диабета состоялась научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром» под председательством доктора медицинских наук, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА. В ходе конференции обсуждались патогенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, вопросы фармакотерапии и мультидисциплинарных подходов в лечении СД 2 типа и др. Проблеме управления гипогликемией были посвящены выступления доцента кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗиСР РФ, к. м. н. Алексея Вадимовича ЗИЛОВА и руководителя отдела анестезиологии-реанимации ГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» РАМН, к. м. н. Владимира Витальевича КУЛАБУХОВА. Актуальность темы, дискуссионный формат обсуждения, а также комплексный взгляд на проблему с позиций врача-эндокринолога и реаниматолога вызвали большой интерес у слушателей.



К. м. н. В.В. Кулабухов

В.В. Кулабухов:

– Сфера нашей деятельности, на первый взгляд, имеет весьма отдаленное отношение к эндокринологии. Однако следует учесть, что инсульты и инфаркты миокарда у пациентов, поступающих в реанимационные отделения, нередко развиваются на фоне сахарного диабета (СД). Сердечно-сосудистые катастрофы – наиболее очевидные, но далеко не единственные осложнения диабета, с которыми к нам поступают больные. Я проанализировал данные пациентов, лечившихся в отделении гнойно-септической хирургии в нашей клинике, за период 2008–2010 гг. Оказалось, что 30–40% пациентов с гнойным сепсисом составляли больные СД. Не исключено, что именно диа-

бет и был причиной заболевания. Бесспорно, СД является одним из факторов, осложняющих лечение пациентов отделений реанимации. Беспокоит высокая распространенность СД – только в России СД страдают порядка 9,6 миллионов человек, и число таких больных растет. Но что действительно удивляет – это высокая летальность больных сахарным диабетом. Возникает вопрос: почему наша страна, несмотря на достаточно эффективную структуру эндокринологической службы и профессионализм врачей, занимает одну из лидирующих позиций по данному показателю?

А.В. Зиллов:

– Причина, скорее всего, заключается в том, что слишком большое



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

значение уделяется поддержанию гликемии на уровне, максимально близком к нормальным значениям. Вместе с тем длительное поддержание целевого уровня гликемии сопровождается увеличением частоты гипогликемических эпизодов. Кроме того, частые эпизоды гипогликемии, даже легкой, быстро приводят к потере у пациентов способности распознавать ее симптомы и как следствие – невозможности предотвратить надвигающуюся опасность. Еще одна причина – стереотипный подход к лечению пациентов. Часто мы не учитываем такие факторы, как возраст больного, ожидаемая продолжительность жизни, длительность заболевания и др. В результате мы неосознанно «регабируем палку».

В.В. Кулабухов:

– В последние годы портрет пациента, поступающего в отделение реанимации, существенно изменился. Стало намного меньше больных с гипергликемией и декомпенсацией сахарного диабета. К нам не поступают и пациенты с гипогликемиями, поскольку это состояние относится к сфере компетенции врачей скорой помощи. Однако во время нахождения больного в стационаре нам приходится сталкиваться с данной проблемой. Возникает вопрос: какую терапию следует применять для того, чтобы предотвратить развитие гипогликемических состояний? В 2001 г. в журнале *The New England Journal of Medicine* была опубликована работа «Интенсивная терапия инсулином у критически больных пациентов»¹, вызвавшая широкий резонанс в профессиональном сообществе. В ней были представлены данные,

свидетельствующие о том, что гипергликемия является независимым предиктором летальности и что у тех пациентов реанимации, которым проводился интенсивный контроль уровня глюкозы в крови, выживаемость была выше, чем у пациентов, которым сахароснижающая терапия не назначалась.

Проведенный А. Pittas и соавт. (2004) метаанализ 35 исследований эффективности инсулинотерапии у пожилых пациентов, инициированной в отделении реанимации, показал, что снижение относительного риска смерти у всех категорий пациентов было достоверно значимым². Это позволило различным международным организациям, например Обществу выживания при сепсисе, принять рекомендации о необходимости контроля гликемии у соответствующей категории пациентов (*Surviving Sepsis Campaign Guidelines*). Аналогичные рекомендации были приняты и Российской ассоциацией специалистов по хирургической инфекции (2004). В документе указывалась необходимость поддержания уровня гликемии ниже 8,3 ммоль/л. Однако уже в 2005 г. были остановлены два исследования – европейское и немецкое – из-за высокой частоты гипогликемий у пациентов с сепсисом. При этом показатели летальности на момент прекращения исследований среди пациентов, которым проводилась интенсивная сахароснижающая терапия, и среди пациентов из группы контроля практически не различались – 39,7% и 35,9% соответственно. Данные крупного международного исследования NICE-SUGAR с участием 6104 пациентов, опу-



К. м. н. А.В. Зилов

бликованные в 2009 г., продемонстрировали более высокую летальность среди пациентов из группы интенсивной сахароснижающей терапии (целевое значение уровня глюкозы в крови – 4,5–6 ммоль/л), чем у лиц, получавших умеренную сахароснижающую терапию (целевое значение уровня глюкозы в крови – ≤ 10 ммоль/л)³. В результате в рекомендации были внесены изменения относительно необходимого уровня гликемии – он был повышен до 10 ммоль/л.

Будем реалистами – в подавляющем большинстве отделений реанимации и интенсивной терапии российских клиник контроль уровня гликемии проводится 2–3 раза в день, а не каждые 2–3 часа, как положено, и поддерживается, как правило, введением инсулина. Однако внедрение в клиническую практику нового класса лекарственных препаратов – ин-

¹ Van den Bergh G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 19. P. 1359–1367.

² Pittas A.G., Siegel R.D., Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 18. P. 2005–2011.

³ NICE-SUGAR Study investigators, Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D., Foster D., Dhingra V., Bellomo R., Cook D., Dodek P., Henderson W.R., Hébert P.C., Heritier S., Heyland D.K., McArthur C., McDonald E., Mitchell I., Myburgh J.A., Norton R., Potter J., Robinson B.G., Ronco J.J. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 13. P. 1283–1297.



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»

гибиторов ДПП-4 – позволяет существенно расширить возможности медикаментозного лечения пациентов отделений реанимации с СД 2 типа. Существует ряд исследований, результаты которых показывают, что добавление ингибитора ДПП-4 Галвус (вилдаглиптина) к инсулинотерапии достоверно снижает риск развития гипогликемий. Мы провели собственное небольшое исследование эффективности препарата, назначив его в комбинации с инсулином пациенту нашего отделения. Больной в возрасте 58 лет имел множественные ожоги тела (60%), суммарная доза инсулина для пациента составляла 140–180 единиц в сутки. После добавления к терапии препарата Галвус (первая доза – 50 мг, затем – 50 мг/сутки, 2 раза) суммарная доза инсулина была снижена более чем в 2 раза и составила около 60 единиц в сутки; на фоне терапии существенно сократилась амплитуда между максимальным и минимальным уровнями гликемии (рис. 1). Самое важное – после проведенной терапии с использо-

ванием препарата Галвус эпизоды гипогликемии больше не повторялись. Безусловно, результаты такого частного исследования не могут служить основанием для каких-либо обобщений. Тем не менее проблемы, с которыми в практической деятельности сталкиваются как реаниматологи, так и эндокринологи, нередко взаимосвязаны и могут быть решены совместными усилиями. Со своей стороны, могу заверить: в отделении анестезиологии-реанимации Института им. А.В. Вишневского изучение метода сочетанной терапии для лечения пациентов с СД будет продолжено.

А.В. Зилов:

– Среднестатистический портрет эндокринологического пациента во многом совпадает с портретом пациента отделения реанимации – как правило, это пациент с гипогликемией. Какие факторы ассоциированы с гипогликемией? Это возраст старше 60 лет, наличие хронической почечной недостаточности, инфекции, нейропатии, цирроза, пропуск приема пищи.

Пожилой пациент с СД нередко имеет несколько заболеваний, как минимум одно из них становится причиной его критического состояния с последующей госпитализацией в отделения реанимации и интенсивной терапии. Безусловно, гипогликемия связана со многими побочными эффектами, в значительной степени она осложняет лечение больных и является барьером в достижении нормального качества жизни наших пациентов. Терапия СД 2 типа «балансирует» между возможностью избежать эпизодов гипогликемии и стремлением предотвратить развитие поздних осложнений заболевания. В настоящее время эндокринология стоит перед дилеммой: либо идти по пути быстрого снижения уровня сахара и расплачиваться за это развитием гипогликемий, либо использовать методы более медленного снижения уровня глюкозы в крови, но при этом частота осложнений СД будет возрастать.

Результаты крупных международных клинических исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT), завершившихся в 2008–2010 гг., заставили обратить особое внимание на безопасность достижения строгих целевых значений гликемии и еще раз подтвердили необходимость индивидуализации этих целей в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, рисков развития гипогликемий, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом опасности последствий гипогликемии приходится признать, что более важным является снижение частоты эпизодов гипогликемии, даже за счет ослабления контроля гликемии и развития осложнений в будущем.

Большинство традиционных режимов сахароснижающей терапии повышают уровень инсулина независимо от уровня глюкозы крови, в частности, инсулиновые секреттагоги, а также экзогенный

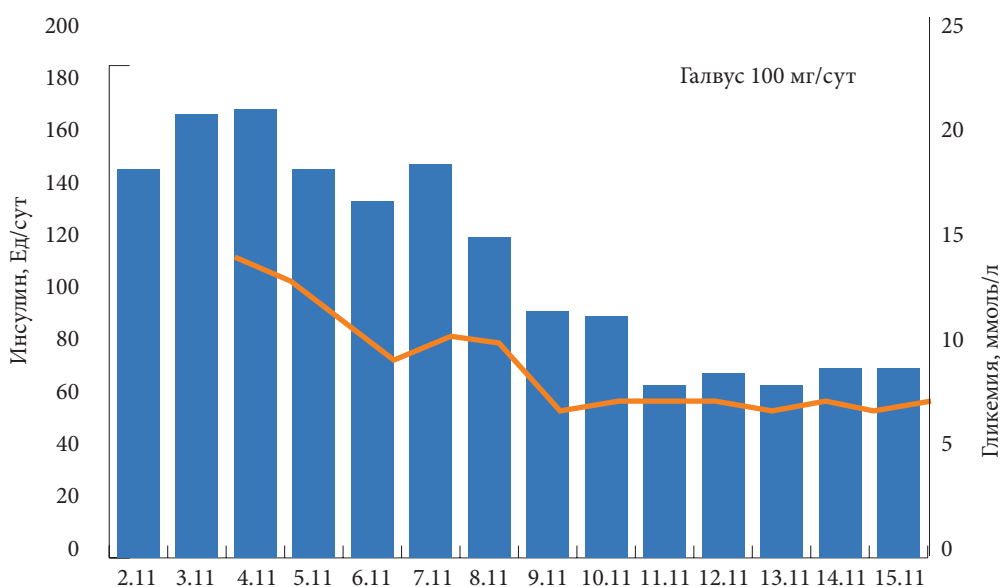


Рис. 1. Динамика уровня гликемии на фоне терапии инсулином + Галвус у пациента 58 лет с множественными ожогами

Комплексный контроль без риска* 1-6

УВЕЛИЧЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ИНСУЛИНА¹

УЛУЧШЕНИЕ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
К ИНСУЛИНУ²

СНИЖЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ГЛЮКАГОНА¹

* без риска гипогликемий и набора массы тела⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ГАЛУВСУС GALVUS[®]

Лекарственная форма. Выпалдитин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа.

в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в комбинации с метформином в качестве начальной комбинированной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к выпалдитину или 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 метформином, тиазолидиндионами 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 Галвуса 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 недостаточной клинической эффективности на фоне применения максимальной рекомендуемой ступенной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение другого гипогликемического препарата: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиона или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У больных с легкими нарушениями функции почек в лечении не требуется коррекция режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвуса. **С осторожностью.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов: со значительными нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлАт или АсАт > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5х ВГТ); с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек; с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушениями всасывания глюкозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса, а также в течение и в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галвус применяется только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточных данных по применению Галвуса 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. Клинически значимого взаимодействия Галвуса с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глипизидом, метформином, амлодипином, дигоксином, амлодипином, симvastатином, вальсартаном, вальпроатом) не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выраженными, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко возникали головная боль и нарушения функции печени (включая гепатит). Монотерапия. Часто: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформином. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с сульфонилмочевинами. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратит при прекращении терапии); частота не известна: 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, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. Новартис Фарма АГ, производитель Новартис Фарма Штайн АГ, Швейцария

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛУВСУС ГАЛУС MET GALVUS MET[®]

Лекарственная форма. Выпалдитин+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 выпалдитином или метформином; у больных, ранее получавших комбинированную терапию выпалдитином и метформином в виде монопрепаратов. в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к выпалдитину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (> 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сексис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острые и хронические сердечные недостаточности, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность (шок), длительная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический синдром (диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен контролироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе, в анамнезе). Препарат не назначается за 2-4 суток перед хирургическими операциями, радиационными, рентгенологическими исследованиями и введением контрастных средств и в течение 2-4 суток после их проведения. **Беременность и период лактации.** Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гиполипидной 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 лактоацидоз, 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 Галвуса Met следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвуса Met не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу выпалдитина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвуса Met следует подбирать, учитывая уже применявшуюся у пациента схему лечения выпалдитином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Met принимают во время еды. Начальная доза Галвуса Met при неэффективности монотерапии выпалдитином. Лечение Галвусом 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 Галвуса Met при неэффективности монотерапии метформином. В зависимости от дозы уже применяемого метформина, лечение Галвусом Met следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвуса Met у больных, ранее получавших комбинированную терапию выпалдитином и метформином в виде отдельных таблеток. В зависимости от доз уже принимаемых выпалдитина или метформина, лечение Галвусом Met следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по эффекту. Стартовая доза Галвуса Met в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнениях. В качестве стартовой терапии Галвус Met следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. Пациенты с нарушением функции почек. Галвус Met не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (> 110 мкмоль/л) для женщин. Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, данной категории больных Галвус Met назначать в максимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КК для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. Применение у пациентов в возрасте < 18 лет. Поскольку безопасность и эффективность Галвуса Met у детей и подростков младше 18 лет не изучены, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. **Беременность и период лактации.** В экспериментальных исследованиях при назначении выпалдитина 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 выпалдитина в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвуса Met у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При наружных обменах крови у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частота нежелательных заболеваний и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли выпалдитин или метформин в грудное молоко у человека, Галвус Met не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Выпалдитин. Клинически значимого взаимодействия выпалдитина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глипизидом, метформином) или обладающими умеренным тератическим действием (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, вальсартаном, вальпроатом) не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фурсемид, инфузионы, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Особые указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Met не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор. Побочные эффекты, связанные с приемом выпалдитина. Часто: головное головокружение. Иногда: головная боль, запор, периферические отеки. Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Частота: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратит при прекращении терапии); частота не известна: 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, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению. Новартис Фарма АГ, Швейцария, производитель Новартис Фарма Штайн АГ, Швейцария.

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-001749/09 от 10.03.2009

1. Balas 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. Altman B, et al. Improved Meal-Related B-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; 28: 1936-1940.

3. Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. Adequately Controlled With Metformin. Diabetes Care. 2007; 30: 890-895.

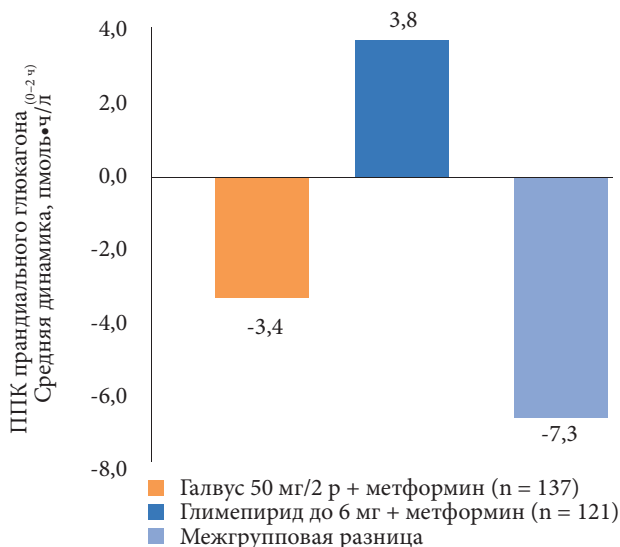
4. Rosenstock J, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin on Incretin Hormones, Islet Function, and Postprandial Glycemia in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Care. 2008; 31: 30-35.

5. Matkainen N, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2006; 49: 2049-2057.

6. Ferrannini E, et al. 52-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes. Metab. 2009; 11: 157-166.



Научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром»



Динамика от исходного уровня
(исходный уровень ~66,6 ммоль•ч/л)

Рис. 2. Изменение уровня гликогаона на фоне терапии препаратом Галвус Мет в сравнении с комбинацией глимепирид + метформин

инсулин. В отличие от них действие препаратов новой группы – ингибиторов ДПП-4 – заключается в стимуляции секреции инсулина после нагрузки глюкозой путем повышения активности инкретиновых гормонов. Инкретиновые гормоны, важнейшими из которых являются глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), вырабатываются в кишечнике, разрушаются с участием ДПП-4 и имеют очень короткий период активности. Ингибиторы ДПП-4 значительно продлевают период полусуществования инкретинов, что приводит к повышению секреции инсулина. Наиболее изученными препаратами данной группы являются ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин (Галвус) и его комбинация с метформином (Галвус Мет). Результаты широкомасштабной программы клинического изучения вилда-

глиптина доказали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии терапии у больных СД 2 типа. Вилдаглиптин обеспечивает улучшение гликемического контроля как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, при этом препарат безопасен в отношении риска развития гипогликемических реакций и не вызывает прибавки массы тела.

Как известно, эффекты инкретинов зависят не только от активности самих гормонов, но и от чувствительности бета- и альфа-клеток поджелудочной железы. Вилдаглиптин повышает чувствительность бета- и альфа-клеток, что обеспечивает не только стимуляцию секреции инсулина, но и подавление секреции глюкагона (торможение образования глюкагона происходит за счет влияния ГПП-1 на рецепторы альфа-клеток).

Результаты двухлетнего исследования динамики уровня глюкагона на фоне терапии вилдаглиптином по сравнению с терапией препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) в комбинации с метформином показали, что терапия ПСМ приводит к повышению уровня прандиального глюкагона, а терапия вилдаглиптином обеспечивает его снижение в 3,5 раза (рис. 2)⁴. В восьми исследованиях III фазы оценивалась монотерапия вилдаглиптином у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших терапии (исходно средний уровень HbA1c варьировал в пределах 8,4–8,7%). По данным всех исследований, продолжавшихся от 24 недель до 2 лет, не было выявлено ни одного тяжелого эпизода гипогликемии (0–0,2%) при значительном улучшении гликемического контроля, уровень HbA1c в среднем снизил-

ся на 1%. Интересные результаты были получены при монотерапии вилдаглиптином у пожилых пациентов старше 65 лет. Через 24 недели терапии вилдаглиптином уровень HbA1c у больных снизился до 7,1%. Аналогичные данные были получены при анализе комбинированной терапии вилдаглиптином с другими пероральными сахароснижающими препаратами в общей популяции пациентов с СД 2 типа и в большой подгруппе пожилых пациентов. Таким образом, в основе действия вилдаглиптина лежит стимуляция инкретинового эффекта путем усиления активности ГПП-1 и ГИП и повышения чувствительности альфа- и бета-клеток, что приводит к увеличению прандиальной секреции инсулина и торможению секреции глюкагона. Это объясняет низкую частоту эпизодов гипогликемии на фоне терапии вилдаглиптином при разных режимах терапии в сравнении с традиционными сахароснижающими препаратами как в многочисленных клинических исследованиях, так и в наблюдательных широкомасштабных программах.

Заключение

Участники дискуссии были единодушны, высоко оценивая способность вилдаглиптина (Галвус) управлять гликемией, достоверно снижать риски развития гипогликемических эпизодов. По мнению спикеров, Галвус, как в монотерапии, так и в комбинации с метформином или инсулином, обладает высоким сахароснижающим эффектом, безопасен в отношении развития гипогликемии и побочных явлений, не вызывает прибавки массы тела. Простота применения, безопасность и эффективность позволяют рекомендовать Галвус в качестве препарата выбора для лечения больных СД 2 типа. ☺

⁴ Ahren B, Foley J.E., Ferrannini E., Matthews D.R., Zinman B., Dejager S., Fonseca V.A. Glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 4. P. 730–732.



Российское диализное общество
Научное общество нефрологов России



Московская научно-практическая конференция,
посвященная Всемирному Дню почки

«Роль трансплантации в лечении терминальной ХПН»

14 марта 2012 г.

Место проведения:

Москва, ЦВК «Экспоцентр», Краснопресненская набережная, д. 14
(м. Выставочная, Западный вход), павильон 8, конференц-зал

Начало в 10.00

Контакты:

www.nephro.ru
rosdialysis@mail.ru



Бивалос: новые возможности в лечении постменопаузального остеопороза и профилактике остеопоротических переломов

В рамках Всероссийской конференции с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения» (2011) прошел симпозиум «Постменопаузальный остеопороз в практике гинеколога-эндокринолога.

Бивалос – инновационный подход в терапии заболевания» при поддержке компании «Сервье».

Председатель симпозиума В.П. СМЕТНИК, д. м. н., профессор, засл. деятель науки РФ, президент Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, привела данные статистики, согласно которым 33,8% российских женщин старше 50 лет имеют остеопороз, а 43,3% – остеопению. Система помощи больным с переломом шейки бедра в нашей стране организована малоэффективно: лишь 33–40% из них госпитализируются, только 13% получают оперативное лечение, что обуславливает высокие показатели летальности после перелома шейки бедра в течение года, которая достигает 45–52%.

Именно поэтому вопросы диагностики, профилактики и лечения остеопороза остаются актуальными.



Остеопороз в России. Эпидемиология и социально-экономические последствия. Результаты регионального аудита IOF (Международный фонд остеопороза)

Как отметила в начале своего выступления д. м. н., профессор О.М. ЛЕСНЯК, президент Российской ассоциации по остеопорозу, зав. кафедрой семейной медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА, распространенность остеопороза является важнейшим показателем состояния здоровья населения. На сегодняшний день 34 млн россиян имеют риск низкоэнергетических переломов. Ежегодно в России отмечаются 100 тысяч случаев перелома проксимального отдела бедра.



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

Безусловно, перелом шейки бедра – самый тяжелый остеопоротический перелом. Мировым стандартом оказания медицинской помощи при переломе шейки бедра является оперативное лечение в первые дни после травмы, включая эндопротезирование сустава, при этом летальность в течение года составляет 20%. «В России нет стандарта оказания помощи больным с переломом проксимального отдела бедра, поэтому показатели смертности варьируют в разных регионах России. Так, в некоторых городах Сибири летальность после перелома шейки бедра достигает 50%. В то же время, например, в Ярославле, где скорая медицинская помощь обязана госпитализировать в травматологический стационар всех пациентов с переломами, а хирурги должны прооперировать пациента с переломом проксимального отдела бедра, этот показатель составляет 15%. В среднем же летальность после перелома проксимального отдела бедра при консервативном лечении равняется 39,3%, при оперативном лечении – 16,7%. Именно поэтому в нашей стране столь актуальна профилактика остеопоротических переломов», – подчеркнула докладчик.

Большая часть территории России располагается выше 55-го градуса северной широты, короткая продолжительность светового дня является существенным фактором риска развития дефицита витамина D. Немногочисленные пока российские исследования свидетельствуют о том, что дефицит витамина D испытывают все группы населения, особенно пожилые люди. Золотым стандартом диагностики остеопороза считается рентгеновская денситометрия, позволяющая определить минеральную плотность костной ткани (МПК). К сожалению, денситометров в российских медицинских учреждениях не хватает. Более 50% из них установлены в Москве, а в городах Сибири и Дальнего Востока, например, работают лишь 16 аппаратов. К тому же данный метод диагностики не всегда позволяет выявить остеопороз. Так, согласно данным Роттердамского исследования, только 20,7% мужчин и 44,1% женщин с периферическими переломами имели T-критерий ниже -2,5 стандартного отклонения (SD), соответствующий диагнозу «остеопороз». Это свидетельствует о том, что в развитии перелома играют роль и дополнительные факторы, наиболее важным среди которых является возраст. Недавно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала новый универсальный метод выявления групп высокого риска остеопоротических переломов – FRAX (fracture risk assessment tool). «ВОЗ опубликовала принципиально новый подход к прогнозированию риска переломов – расчет 10-летнего абсолютного риска переломов на основе клинических факторов риска в комбинации с оценкой и без оценки показателей МПК в области шейки бедра. В алгоритме метода учтены несколько доказанных клинических факторов риска, которые не связаны и не зависимы от МПК,



Профессор
О.М. Лесняк

поэтому в сумме они улучшают оценку прогноза риска. В первую очередь это возраст и индекс массы тела, затем наличие переломов в анамнезе, курение, прием глюкокортикостероидов, злоупотребление алкоголем, наличие ревматоидного артрита. Расчет проводится с помощью компьютерной программы на сайте www.shef.ac.uk/FRAX. Ресурс доступен любому врачу, имеющему выход в Интернет», – пояснила Ольга Михайловна.

На сайте указано, что модель FRAX адаптируется для каждой страны. Пока российская модель FRAX находится в стадии разработки, в настоящее время при расчете рекомендуется использовать финскую модель в русскоязычном варианте*. Безусловно, FRAX имеет свои ограничения. Например, метод неприменим у женщин в менопаузе и у мужчин до 50 лет, он не учитывает другие известные факторы риска переломов (падения, биохимические маркеры, УЗ и др.), градации некоторых факторов риска (доза глюкокортикостероидов, интенсивность курения, количество перенесенных переломов и др.), зависит от адекватности эпидемиологической информации, модель разработана не для каждой страны и используется для определения риска только у нелеченых больных. Тем не менее применение FRAX для прогнозирования риска переломов позволяет более точно характеризовать степень риска и назначать лечение в зависимости от достижения определенного порога вмешательства.

Завершая свое выступление, профессор О.М. Лесняк подчеркнула, что Российская ассоциация по остеопорозу рекомендует на основании клинического диагноза назначать противоостеопоротическую терапию всем больным с переломами позвонков и проксимального отдела бедра, а также использовать FRAX для прогнозирования риска переломов у всех женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет.

* Прим. ред. С января 2012 г. доступна российская модель FRAX. Дополнительная информация – на сайте www.osteoporoz.ru



Современные представления о патогенезе остеопороза. Значение качества костной ткани для профилактики переломов

Остеопороз – это патология скелета, характеризующаяся нарушением прочности костной ткани и предрасполагающая к повышению риска переломов. По словам зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ Минздравоцразвития РФ, д. м. н., профессора Л.Я. РОЖИНСКОЙ, прочность кости отражает, главным образом, совокупность двух основных показателей: масса кости (плотность) и качество кости. Качество кости включает архитектуру, органический матрикс, наличие повреждений (микроразрывы), скорость метаболизма и степень минерализации. Для предупреждения переломов необходимы коррекция костного метаболизма, поддержание минеральной плотности, а также поддержание и улучшение структуры кости. Выделяют три основные задачи костного ремоделирования – это поддержание механической плотности кости, обеспечение костного мозга факторами роста и поддержание минерального гомеостаза. Костное ремоделирование обеспечивают два основных типа клеток – остеокласты, разрушающие кальцинированный костный матрикс, и остеобласты, которые синтезируют новое основное вещество кости. В покое остециты секретируют склеростин, подавляющий в клетках Wnt-сигнал, который играет существенную роль в пролиферации и дифференцировке остеобластов. Когда под влиянием какого-то стимула происходит гибель остеocyта, последний подает сигнал для запуска фазы активации ремоделирования костной ткани. Остециты при помощи отростков получают сигнал о случившейся «ка-



Профессор Л.Я. Рожинская

тастрофе» и начинают секретировать инсулиноподобные факторы роста (ИФР), простагландины и оксид азота (NO). Стромальные клетки освобождаются от ингибирующего действия склеростина, активируется Wnt/бета-катенин-сигнал, и начинается дифференцировка в преостеобласты. Преостеобласты продолжают секретировать Wnt-белки, BMP и макрофагальный колониестимулирующий фактор. Преостеобласты экспрессируют RANKL (receptor activation of NF-kappa-ligand) на своей поверхности, который взаимодействует с рецептором RANK на клеточной мембране преостеокластов. Эти взаимодействия приводят к слиянию преостеокластов и формированию зрелых остеокластов, которые присоединяются к костному матриксу, что является ключевым моментом, запускающим костную резорбцию. Преостеобласты под влиянием Wnt1, факторов роста, выделяющихся при костной резорбции, превращаются в зрелые остеобласты, прекращают активную экспрессию RANKL и секретировать остеопротегерин, который связывается с RANKL и блокирует активацию остеокластов. Зрелые остеобласты мигрируют в резорбтивную поверхность, секретировать костный матрикс, заполняя образующуюся полость в течение 3–4 месяцев. Затем часть остеобластов становится остеocyтами, часть превращается в спящие клетки, а часть подвергается апоптозу. «При постменопаузальном остеопорозе преобладает повышенная активность резорбирующих клеток остеокластов, каждый раз образуется глубокая резорбционная полость, которая даже при хорошей работе остеобластов полностью не заполняется. В течение первых 10 лет от начала менопаузы у женщин потери костной массы могут достигать 30%, наблюдается подъем маркеров костного обмена на 40–100%», – отметила Людмила Яковлевна. Дефицит эстрогенов является пусковым моментом в патогенезе постменопаузального остеопороза.

Результаты гистоморфометрического анализа биоптатов костной ткани у 133 пациенток с постменопаузальным остеопорозом на фоне терапии Бивалосом в сравнении с плацебо

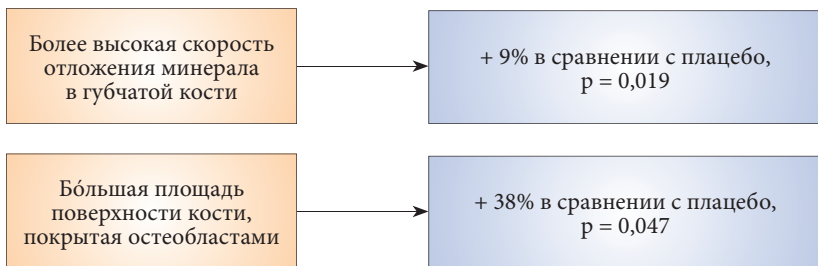


Рис. 1. Влияние стронция ранелата на гистоморфометрические показатели костной ткани*

* Arlot M.E., Jiang Y., Genant H.K., Zhao J., Burt-Pichat B., Roux J.P., Delmas P.D., Meunier P.J. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 2. P. 215–222.



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

У женщин после 65 лет основную роль в патогенезе остеопороза играет дефицит витамина D, дополнительными факторами становятся транзиторное понижение содержания кальция, уменьшение абсорбции кальция в кишечнике, нарушение действия паратиреоидного гормона, что, в свою очередь, усиливает костную резорбцию.

Все антиостеопоротические препараты по механизму действия подразделяются на антирезорбтивные (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), кальцитонин (КТ)), анаболические (терипаратид) и препараты двойного действия (стронция ранелат). Антирезорбтивные препараты, подавляя резорбцию, снижают активность синтеза костной ткани, анаболические препараты усиливают костный обмен, но при этом активизируют костную резорбцию. Препарат двойного действия стронция ранелат – единственный из препаратов для лечения остеопороза, который подавляет костную резорбцию, но при этом стимулирует синтез костной ткани. Поддержание структуры кости обеспечивается рядом ее свойств. Соппротивление кости зависит от ее состава, геометрии, микроархитектоники/микроструктуры. Микроструктура может оцениваться с помощью микро-КТ, микро-МРТ, периферической КТ высокого разрешения, МРТ высокого разрешения. Качество кости можно определить с помощью инвазивных методик, например, биопсии из крыла подвздошной области. Как отметила профессор Л.Я. Рожинская, проведенный в клинических исследованиях (SOTI, TROPOS) гистоморфометрический анализ показал, что на фоне терапии стронция ранелатом (Бивалосом) наблюдается более высокая скорость отложения минерала в губчатой кости (+ 9% в сравнении с плацебо, $p = 0,019$) и увеличение площади поверхности кости, покрытой остеобластами (+ 38% в сравнении с плацебо, $p = 0,047$) (рис. 1). Микрокомпьютерный 3D-анализ биопсийных образцов продемонстрировал, что терапия Бивалосом в течение 3 лет привела к увеличению кортикального слоя на 18% ($p = 0,008$), числа трабекул на 14% ($p = 0,05$) и уменьшению межтрабекулярных пространств на 16% ($p = 0,004$). Таким образом, было доказано, что Бивалос улучшает микроархитектонику костной ткани (рис. 2).

Профессор Л.Я. Рожинская познакомила участников симпозиума с результатами сравнительного рандомизированного международного исследования эффективности костеобразования при лечении Бивалосом и алендронатом. В данном исследовании были проанализированы биопсийные образцы, взятые из гребня повздошной кости у 268 женщин с постменопаузальным остеопорозом в начале исследования, а также через 6 и 12 месяцев терапии Бивалосом или алендронатом. Исходные характеристики в обеих группах были одинаковыми. «Стронция ранелат или Бивалос обеспечивает более высокий уровень костеобразования (MS/BS) через 6 и 12 месяцев лечения

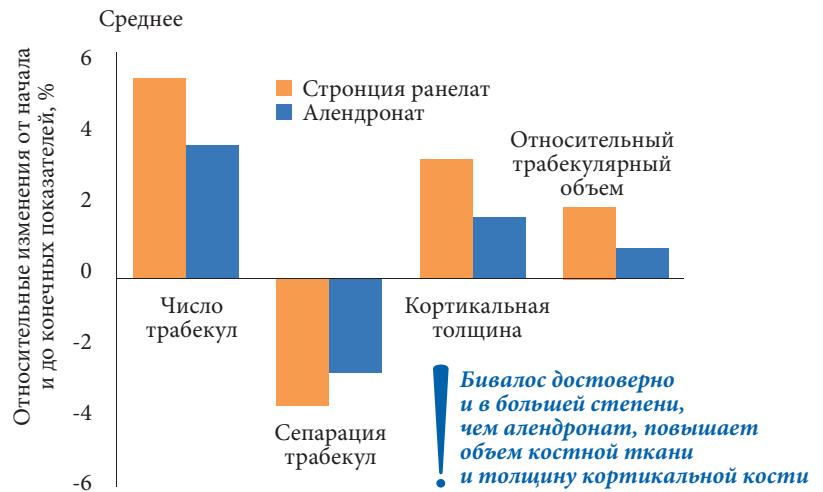


Рис. 2. Увеличение объема костной ткани и толщины кортикальной кости на фоне терапии стронция ранелатом в сравнении с алендронатом*

* Rizzoli R., Laroche M., Krieg M.A., Frieling I., Thomas T., Delmas P., Felsenberg D. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis // Rheumatol. Int. 2010. Vol. 30. № 10. P. 1341–1348.

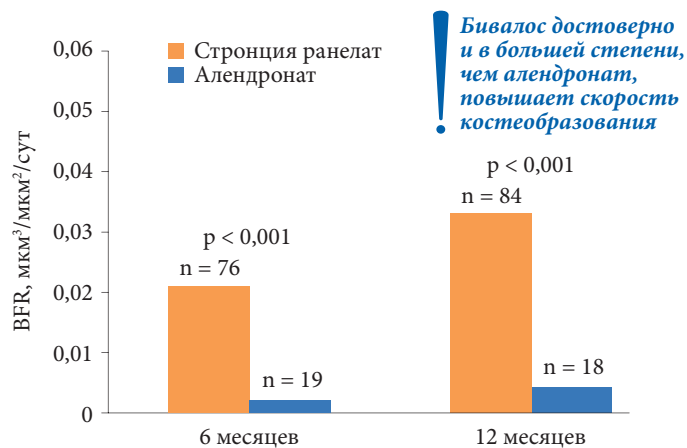


Рис. 3. Скорость костеобразования (bone forming rate) на фоне терапии стронция ранелатом в сравнении с алендронатом*

* Chavassieux P., Brixen K., Zerbin C. et al. Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. Suppl. 1. P. S104 (Abstract OC16).

по сравнению с алендронатом. Стронция ранелат (Бивалос) демонстрирует достоверно более высокий клеточный уровень костеобразования (MAR) и более высокую скорость костеобразования (BFR), чем алендронат (рис. 3). Результаты данного крупного исследования двух антиостеопоротических препаратов наглядно показывают, что стронция ранелат (Бивалос) оказывает более значимый эффект увеличения костеобразования, независимо от исходного уровня, по



Всероссийская конференция с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе

сравнению с алендронатом. Эти данные не умаляют эффективности бисфосфонатов для снижения частоты переломов, а доказывают значимый положительный эффект стронция ранелата на костеобразование и повышение прочности кости», – подчеркнула профессор Л.Я. Рожинская.

Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу (2009), стронция ранелат относится к препаратам первой линии терапии остеопороза. В заключение профессор Л.Я. Рожинская от-

метила, что основной целью терапии является снижение риска переломов, а для ее достижения необходимо подавлять избыточную резорбцию кости, стимулировать костеобразование, оптимизировать распределение костной ткани, увеличивать силу и прочность кости. И на сегодняшний день получены убедительные доказательства благоприятного влияния Бивалоса на микроархитектуру как кортикальной, так и трабекулярной кости, его способности стимулировать синтез новой, прочной костной ткани за счет уникального двойного механизма действия.

Факторы риска развития постменопаузального остеопороза, специфичные для гинекологической практики. Влияние беременности и лактации на костный обмен

Профессор И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ, зам. директора Института перинатологии и педиатрии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», д. м. н., в своем докладе акцентировала внимание участников симпозиума на известных факторах риска развития остеопении и остеопороза у женщин репродуктивного возраста. «Вероятность развития остеопороза у женщины в раннем постменопаузальном периоде зависит, прежде всего, от того, как протекал первый тридцатилетний отрезок ее жизни, какой была костная масса, адекватно ли развивалось костное ремоделирование. Вторая причина развития остеопороза может заключаться в высокой скорости снижения минеральной плотности костной ткани. Наконец, следует учитывать все факторы, связанные с гипострогемией, которые препятствуют правильному формированию костной массы. По нашим данным, остеопения поясничного отдела позвоночника выявляется у 12% молодых женщин в возрасте 20–44 лет и 42% женщин в возрасте 45–49 лет», – пояснила Ирина Евгеньевна. Возможными причинами нарушений ремоделирования костной ткани в репродуктивном возрасте могут являться гипо- и гипергонадотропная недостаточность яичников, аменорея, связанная с физическими нагрузками, нервная анорексия, гиперпролактинемия.

По данным Ирины Евгеньевны Зазерской, 30% девочек-подростков с нарушением менструального цикла имеют остеопенический синдром. Вторичная аменорея в репродуктивном возрасте, особенно в период полового созревания, играет важную роль в развитии более тяжелой степени остеопороза в менопаузе. Гиперпролактинемия также ассоциируется со снижением минеральной плотности костной ткани, степень снижения МПК коррелирует с длительностью аменореи. Функциональная гиперпролактинемия не создает такого неблагоприятного воздействия на костный метаболизм, как гиперпролактинемия, обу-



Профессор И.Е. Зазерская

словленная пролактиномой. Именно этот вид гиперпролактинемии неблагоприятно влияет на костный метаболизм, что на ранней стадии демонстрирует динамика маркеров костного обмена, в дальнейшем это приводит к снижению МПК и переломам. Независимо от уровней пролактина, нормальный менструальный цикл является основным прогностическим критерием сохранения МПК. Если у пациентки сохраняется регулярный менструальный цикл, то она не относится к группе риска по развитию остеопении и остеопороза. Лечение ряда гинекологических состояний должно сопровождаться оценкой костного обмена. Существуют определенные трудности диагностики нарушений костного обмена у молодых женщин с нарушением менструального цикла (НМЦ). Денситометрия регистрирует уже произошедшие нарушения, но не отражает метаболических изменений в костной ткани. Стандартное и рутинное определение суточной экскреции кальция с мочой натошак по отношению к концентрации креатинина в этой же порции не отражает метаболических изменений, которые происходят непосредственно в костной ткани у девочек с нарушением менструального цикла. Этот метод не является маркером диагностики подобных наруше-

эндокринология



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

ний. «Мы провели исследование ряда биохимических маркеров у данной категории молодых женщин и увидели достоверные изменения в количественном определении бета-изомера С-терминального тепептида коллагена первого типа (β -СТТК). Исследование β -СТТК как маркера костной резорбции позволяет диагностировать остеопенический синдром, прогнозировать темпы костных потерь и мониторировать эффективность лечения у девочек-подростков с НМЦ. Менее значимо определение маркера костной резорбции у пациенток пубертатного возраста с нарушением менструального цикла и гиперандрогенией. Цель лечения – достижение целевого уровня эстрадиола, оптимальным является уровень E2 60–150 пг/мл», – подчеркнула профессор И.Е. Зазерская.

Беременность не относится к достоверным факторам риска развития остеопороза, но с первых дней беременности происходит изменение костного обмена. Развивающийся плод накапливает кальций, 80% накопления приходится на III триместр беременности. Физиологическая беременность сопровождается снижением уровня паратиреоидного гормона, усиленной выработкой активной формы витамина D, протеина, связанного с паратгормоном, и кальцитонина. Снижение минеральной плотности костной ткани во время беременности может проявляться на фоне дефицита кальция.

Профессор И.Е. Зазерская представила результаты проведенного в своей клинике исследования, которое показало, что частота встречаемости остеопении позвоночника и предплечья на 4–6-й день послеродового периода была достоверно выше в подгруппе рожениц, принимавших 800 мг кальция в сутки (47% и 37%), чем в подгруппе женщин, получавших более 800 мг в сутки (19% и 11%). По словам докладчика,

Заместительная гормональная терапия – первая линия профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе, Бивалос – препарат первой линии терапии с доказанной эффективностью в лечении ПО у женщин в возрасте до 60 лет. Бивалос улучшает качество жизни пациенток. Препарат хорошо переносится, что обеспечивает высокую приверженность лечению.

большинство авторов указывают на то, что лактация также является стрессовым фактором для костной ткани, поскольку для сохранения костной массы в послеродовом периоде требуется повышенный уровень кальция и витамина D. По данным ученых, имеет значение длительность лактации.

Завершая выступление, профессор И.Е. Зазерская констатировала: «Характер распределения МПК в послеродовом периоде такой же, как и у небеременных женщин репродуктивного возраста. Физиологическая беременность протекает на фоне повышенной потребности в кальции, но снижение МПК происходит только в случае недостаточного его потребления. Адекватной дозой потребления кальция при беременности можно считать 1000–1200 мг в сутки, в послеродовом периоде – более 1200 мг. Сохранение регулярного менструального цикла у молодых женщин репродуктивного возраста является основным прогностическим критерием сохранения МПК. Все факторы, связанные с гиперэстрогемией, препятствуют формированию костной массы».

Остеопороз у женщин в постменопаузе: подходы к профилактике и лечению

Ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, д. м. н., профессор С.В. ЮРЕНЕВА в своем докладе акцентировала внимание участников симпозиума на том, какие факторы следует учитывать при решении вопроса о необходимости назначения лечения остеопороза и правильного подбора препарата. «Переломы являются главным клиническим исходом остеопороза. В связи с этим сегодня внимание врачей в большей степени сфокусировано на выявлении высокого риска переломов у пациентов, чем просто на изолированной оценке минеральной плотности костной ткани (МПК) при помощи денситометрии», – уточнила Светлана Владимировна.



Профессор
С.В. Юренива



Всероссийская конференция с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе

К наиболее значимым факторам риска остеопороза и переломов относятся: низкотравматичные переломы после 40 лет, наследственность, возраст старше 65 лет, дефицит эстрогенов, гипогонадизм, вредные привычки (курение, алкоголизм), низкий индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов. При обращении за врачебной помощью женщин моложе 65 лет необхо-

димо учитывать также вторичные причины остеопороза, наиболее частыми среди которых является дефицит или недостаточность витамина D. По мнению докладчика, не всем пациенткам следует назначать остеоденситометрию, а только женщинам в возрасте 65 лет и старше, женщинам в период постменопаузы, но моложе 65 лет, если у них выявлены факторы риска, имеются переломы в анамнезе и заболевания/состояния, приводящие к снижению костной массы. Профессор С.В. Юренева назвала основные подходы к ведению пациенток с остеопорозом – это оценка риска переломов, коррекция факторов риска остеопороза, исключение вторичных причин заболевания, оценка уровня витамина D (25-гидроксикальциферол) в крови и коррекция его недостаточности (< 20 нг/мл) или дефицита (< 10 нг/мл), выбор препарата для лечения остеопороза (рис. 4). Как известно, дефицит эстрогена приводит к избыточной костной резорбции (рис. 5). Большинство препаратов для лечения остеопороза – стронция ранелат, бисфосфонаты, кальцитонин, ЗГТ – подавляют резорбцию костной ткани. «Среди этих препаратов только стронция ранелат (Бивалос) обладает уникальным двойным механизмом действия – подавляя костную резорбцию, он одновременно стимулирует образование костной ткани, изменяя, таким образом, баланс ремоделирования в пользу формирования кости. На сегодняшний день имеется доказательная база эффективности стронция ранелата (Бивалоса) в лечении пациенток с постменопаузальным остеопорозом (ПО) в возрасте 50–65 лет», – отметила профессор С.В. Юренева.

Препараты для лечения остеопороза в целом оценивают по их способности предотвращать два типа переломов: переломы позвонков и переломы шейки бедра. В исследовании клинической эффективности Бивалоса SOTI участвовали пациентки, средний возраст которых составлял 60 лет, большинство из них уже имели переломы позвонков, каждая пятая – периферический перелом или остеопороз шейки бедра. Пациентки, входившие в контрольную группу, в течение четырех лет получали терапию препаратом Бивалос. Согласно анализу данных, у пациенток в раннем периоде менопаузы, принимавших Бивалос, за 4 года достоверно снизился риск перелома позвонков на 35%, риск клинических переломов – на 52% (рис. 6). Кроме того, на фоне лечения Бивалосом в течение 4 лет отмечалось достоверное увеличение МПК поясничных позвонков на 18% и МПК шейки бедра на 10% (рис. 7). Стронция ранелат обладает еще одним положительным эффектом – он стимулирует образование матрикса хряща у человека. В исследовании SOTI было доказано, что у здоровых женщин и у пациенток с остеоартрозом стронция ранелат (Бивалос) демонстрирует структурно-модифицирующий эффект, что проявляется увеличением синтеза коллагена 2 типа и протеогликана в отсутствие стимуляции хондрорезорбтивного процесса. «У пациенток на фоне лече-

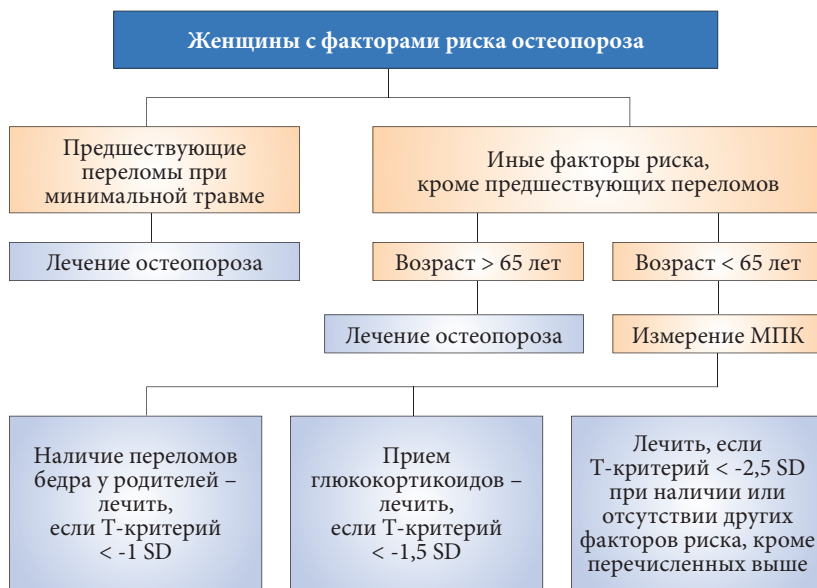
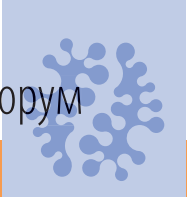


Рис. 4. Алгоритм назначения лечения остеопороза (европейские рекомендации)*

* Kanis J.A., Burtel N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R., European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.



Рис. 5. Роль заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в профилактике постменопаузального остеопороза



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

ния стронция ранелатом (Бивалосом) на протяжении трех лет мы видим достоверное снижение уровня маркера СТХ II, который характеризует распад в хрящевой ткани. На фоне лечения Бивалосом на треть уменьшалось количество пациенток с болями в спине. Качество жизни этих пациенток, получавших Бивалос в течение трех и четырех лет, было существенно выше качества жизни пациенток, получавших плацебо», – пояснила профессор С.В. Юренева. Докладчик также остановилась на такой важной характеристике препарата, как переносимость, отметив, что в целом препарат хорошо переносится пациентами, а его наиболее частыми нежелательными эффектами были тошнота и диарея. Докладчик ознакомила участников симпозиума с результатами исследования переносимости стронция ранелата в реальной клинической практике («Комплаенс при терапии стронция ранелатом в реальной клинической практике, 2010»). В исследовании приняли участие 13 069 женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших лечение стронция ранелатом. Средний возраст составлял 68,9 лет, 42% пациенток имели один перелом позвонка в анамнезе. Результаты показали значительную приверженность участниц исследования к приему стронция ранелата: через 12 месяцев его продолжали принимать 80% пациенток, через 24 месяца – 70% пациенток. Бивалос удобен в применении: ежедневно принимается 1 саше, содержание которого разводится в воде. Препарат лучше принимать перед сном, но можно и в течение дня, не ранее чем через 2 часа после еды. Подытоживая вышесказанное, профессор С.В. Юренева сформулировала следующие выводы: заместительная гормональная терапия – первая линия профилактики остеопороза, Бивалос – препарат первой линии терапии постменопаузального остеопороза с доказанной эффективностью у женщин в возрасте до 60 лет; Бивалос улучшает качество жизни пациенток; Бивалос хорошо переносится, что обеспечивает высокую приверженность пациенток лечению.

Заключение

Остеопороз является широко распространенным заболеванием среди женщин в постменопаузе. С возрастом цикл костного ремоделирования характеризуется более высокой скоростью костной резорбции по сравнению с процессом формирования кости, что приводит к потере костной массы. Прорывом в терапии остеопороза стало появление препарата Бивалос (стронция ранелат), который стимулирует образование костной ткани при одновременном подавлении костной резорбции. Бивалос подтвердил свою эффективность в снижении риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов, включая переломы шейки бедра, у пациенток с постменопаузальным

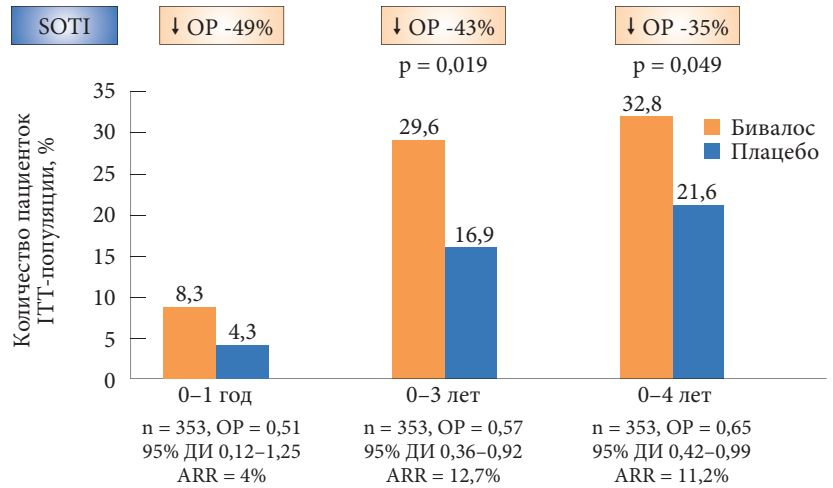


Рис. 6. Снижение риска перелома позвонков у женщин в возрасте 50–65 лет с постменопаузальным остеопорозом*

* Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S., Isaia G., Andia J.B., Devogelaer J.P. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis // Ann. Rheum. Dis. 2008. Vol. 67. № 12. P. 1736–1738.

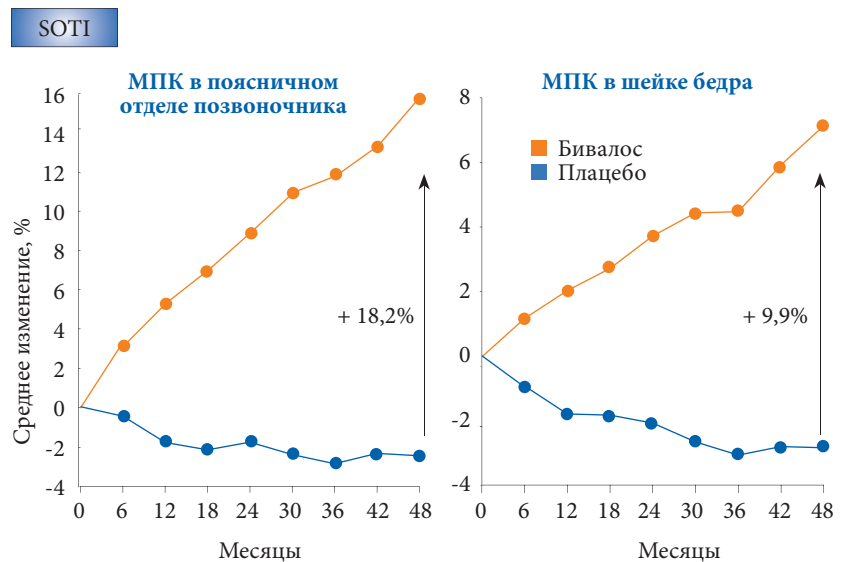


Рис. 7. Прирост МПК (минеральной плотности костной ткани) у женщин в возрасте 50–65 лет с постменопаузальным остеопорозом на фоне терапии Бивалосом в сравнении с плацебо*

* Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S., Isaia G., Andia J.B., Devogelaer J.P. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis // Ann. Rheum. Dis. 2008. Vol. 67. № 12. P. 1736–1738.

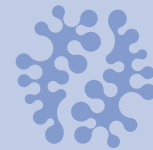
остеопорозом. Бивалос благоприятно влияет на микроархитектонику как кортикальной, так и трабекулярной кости, отличается хорошей переносимостью и существенно улучшает качество жизни пациенток. Эти преимущества обосновывают применение Бивалоса в качестве препарата первой линии для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом. 🌐



Литература

**Н.Н. ВОЛЕВОДЗ, Т.Ю. ШИРЯЕВА, Е.В. НАГАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА**
**Состояние липидного профиля у больных
с соматотропной недостаточностью
и эффективность коррекции дислипидемии
на фоне лечения отечественным рекомбинантным
гормоном роста Растан®**

1. Verhelst J., Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. Suppl. 1. P. S41–S49.
2. Beshyah S.A., Henderson A., Niththyanathan R., Sharp P., Richmond W., Johnston D. Metabolic abnormalities in growth hormone deficient adults: carbohydrate tolerance and lipid metabolism // Endocrinol. Metab. 1994. P. 1173–1180.
3. Abs R., Bengtsson B.A., Hernberg-Ståhl E., Monson J.P., Tauber J.P., Wilton P., Wüster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. Vol. 50. № 6. P. 703–713.
4. Abdu T.A., Neary R., Elhadd T.A., Akber M., Clayton R.N. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2001. Vol. 55. № 2. P. 209–216.
5. Lehmann E.D., Hopkins K.D., Weissberger A.J., Gosling R.G., Sönksen P.H. Aortic distensibility in growth hormone deficient adults // Lancet. 1993. Vol. 341. № 8840. P. 309.
6. Attanasio A.F., Lamberts S.W., Matranga A.M., Birkett M.A., Bates P.C., Valk N.K., Hilsted J., Bengtsson B.A., Strasburger C.J. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 1. P. 82–88.
7. Rosén T., Bengtsson B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism // Lancet. 1990. Vol. 336. № 8710. P. 285–288.
8. Markkussis V., Beshyah S.A., Fisher C., Sharp P., Nicolaidis A.N., Johnston D.G. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults // Lancet. 1992. Vol. 340. № 8829. P. 1188–1192.
9. Bülow B., Hagmar L., Mikoczy Z., Nordström C.H., Erfurth E.M. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 46. № 1. P. 75–81.
10. De Boer H., Blok G.J., Voerman H.J., Phillips M., Schouten J.A. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men // Metabolism. 1994. Vol. 43. № 2. P. 199–203.
11. Cuneo R.C., Salomon F., Watts G.F., Hesp R., Sönksen P.H. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency // Metabolism. 1993. Vol. 42. № 12. P. 1519–1523.
12. Schaefer G.B., Greger N.G., Fesmire J.D., Blackett P.R., Wilson D.P., Frindik J.P. Lipids and apolipoproteins in growth hormone-deficient children during treatment // Metabolism. 1994. Vol. 43. № 12. P. 1457–1461.
13. Van der Sluis I.M., Boot A.M., Hop W.C., De Rijke Y.B., Krenning E.P., de Muinck Keizer-Schrama S.M. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: a 6-year follow-up study // Horm. Res. 2002. Vol. 58. № 5. P. 207–214.
14. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: Дисс. докт. мед. наук. М., 2005. 283 с.
15. Sartorio A., Conti A., Monzani M., Morabito F. The adult patient with a congenital GH deficiency. Cholesterol-lowering effects of therapy with biosynthetic GH // Minerva Endocrinol. 1994. Vol. 19. № 1. P. 13–18.
16. Bates A.S., Van't Hoff W., Jones P.J., Clayton R.N. The effect of hypopituitarism on life expectancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. № 3. P. 1169–1172.
17. Rosén T., Edén S., Larson G., Wilhelmsen L., Bengtsson B.A. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1993. Vol. 129. № 3. P. 195–200.
18. Al-Shoumer K.A., Gray R., Anyaoku V., Hughes C., Beshyah S., Richmond W., Johnston D.G. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1998. Vol. 48. № 6. P. 795–802.
19. Webster J.M., Stewart M., al-Maskari M., Osman I., Kendall-Taylor P., Mitcheson J., Laker M.F. The effect of growth hormone replacement therapy for up to 12 months on lipoprotein composition and lipoprotein(a) in growth hormone-deficient adults // Atherosclerosis. 1997. Vol. 133. № 1. P. 115–121.
20. De Muinck Keizer-Schrama S., Rikken B., Hokken-Koelega A., Wit J.M., Drop S. Comparative effect of two doses of growth hormone for growth hormone deficiency. The Dutch Growth Hormone Working Group // Arch. Dis. Child. 1994. Vol. 71. № 1. P. 12–18.
21. Kohno H., Ueyama N., Yanai S., Ukaji K., Honda S. Beneficial effect of growth hormone on atherogenic risk in children with growth hormone deficiency // J. Pediatr. 1995. Vol. 126. № 6. P. 953–955.
22. White R.M., Schaefer E.J., Papadopoulos N.M. The effect of growth hormone administration on lipids and lipoproteins in growth hormone-deficient patients // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1983. Vol. 173. № 1. P. 63–67.
23. Boot A.M., Engels M.A., Boerma G.J., Krenning E.P., De Muinck Keizer-Schrama S.M. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 8. P. 2423–2428.
24. Kuromaru R., Kohno H., Ueyama N., Hassan H.M., Honda S., Hara T. Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 11. P. 3890–3896.
25. Kołtowska-Hägström M., Geffner M.E., Jönsson P., Monson J.P., Abs R., Hána V., Höybye C., Wollmann H.A. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment during the transition phase is an important factor determining the phenotype of young adults with nonidiopathic childhood-onset GH deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 6. P. 2646–2654.
26. Hassan H.M., Kohno H., Kuromaru R., Honda S., Ueda K. Body composition, atherogenic risk factors and apolipoproteins following growth hormone treatment // Acta Paediatr. 1996. Vol. 85. № 8. P. 899–901.
27. Schaefer G.B., Greger N.G., Fesmire J.D., Blackett P.R., Wilson D.P., Frindik J.P. Lipids and apolipoproteins in growth hormone-deficient children during treatment // Metabolism. 1994. Vol. 43. № 12. P. 1457–1461.



Литература

Т.Л. КУРАЕВА

Оптимизация инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков. Успехи последних лет

1. *Paulesco N.C.* Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive // Archives Internationales de Physiologie. 1921. Vol. 17. P. 85–103
2. *Banting F.G., Best C.H.* The internal secretion of pancreas // J. Lab. Clin. Med. 1922. Vol. 7. № 5. P. 251–266. www.biology.buffalo.edu/courses/bio130/medler/banting.pdf.
3. *Дедов И.И.* История открытия инсулина // Вестник РДА. 2011. № 15.
4. *Lestrade H.* Le 75e anniversaire de la découverte de l'insuline // Diabetes Metab. 1997 Vol. 23. № 1. P. 112–117. www.em-consulte.com/en/article/79613.
5. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group // Am. J. Med. 1991. Vol. 90. № 4. P. 450–459.
6. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // Diabetes. 1995. Vol. 44. № 8. P. 968–983.
7. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium // Pediatr. Diabetes. 2009. Vol. 10. Suppl. 12. 210 p.
8. ADA clinical practice recommendations 2006 // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. Suppl. 1.
9. *Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л.* Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. 2010. Спецвыпуск. С. 1–8.
10. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 977–986.
11. *Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Емельянов А.О.* Инсулиновые аналоги в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Пособие для врачей / Под ред. И.И. Дедова. М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009. 48 с.
12. *Hirsch I.B.* Insulin analogues // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 2. P. 174–183.
13. *Garg S., Moser E., Dain M.P., Rodionova A.* Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes // Diabetes Technol. Ther. 2010. Vol. 12. № 11. P. 835–846.
14. *Danne T., Råstam J., Odendahl R., Näke A., Schimmel U., Szczepanski R., Moeller J., Deiss D.* Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes // Pediatr. Diabetes. 2007. Vol. 8. № 5. P. 278–285.
15. *Thalange N., Bereket A., Larsen J., Hiort L.C., Peterkova V.* Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 yr with type 1 diabetes mellitus // Pediatr. Diabetes. 2011. Vol. 12. № 7. P. 632–641.
16. *Scheiner G., Boyer B.A.* Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in type-1 diabetes patients using insulin pump therapy // Diabetes Res. Clin. Pract. 2005. Vol. 69. № 1. P. 4–21.
17. *Wilkinson J., McFann K., Chase H.P.* Factors affecting improved glycaemic control in youth using insulin pumps // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 10. P. 1174–1177.
18. *Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О. и др.* Помповая инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков: методическое пособие для педиатров-эндокринологов. М., 2011. 48 с.

19. *Андрианова Е.А., Ширяева Т.Ю., Александрова И.И., Суңцов Ю.И.* Оценка степени метаболической компенсации и распространенности диабетических осложнений в российской популяции детей и подростков (итоги проекта «Скрининг осложнений сахарного диабета и оценка лечебной помощи больным») // Сахарный диабет. 2009. № 3. С. 37–42.

Е.А. АНДРИАНОВА

Выбор оптимальной техники инъекции при лечении сахарного диабета у детей и подростков

1. *Майоров А.Ю., Мельникова О.Г.* Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. М., 2012.
2. *Gibney M.A., Arce C.H., Byron K.J., Hirsch L.J.* Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26. № 6. P. 1519–1530.
3. *Мельникова О.Г., Майоров А.Ю.* Техника инъекций: результаты анкетирования больных сахарным диабетом в России. Новые международные рекомендации по технике инъекций // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 38–44.
4. *Мкртумян А.М., Оранская А.Ю.* Техника инъекций инсулина, или Как правильно подобрать иглу // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2011. Спецвыпуск «Сахарный диабет». С. 16–20.
5. *Черникова Н.А.* Новая классификация инсулиновых игл // Диабет. Образ жизни. 2011. № 4. С. 55–56.
6. *Birkebaek N.H., Solvig J., Hansen B., Jorgensen C., Smedegaard J., Christiansen J.S.* A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 9. P. e65.
7. *Kreugel G., Beijer H.J.M., Kerstens M.N., ter Maaten J.C., Sluiter W.J., Boot B.S.* Influence of needle size on metabolic control and patient acceptance // Eur. Diab. Nurs. 2007. Vol. 4. № 2. P. 51–55.

Д.Н. ЛАПТЕВ

Ночная гипогликемия у детей и подростков. Частота, осложнения, диагностика и профилактика

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
2. *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.
3. *Peters A.L., Davidson M.B., Schriger D.L., Hasselblad V.* A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels // JAMA. 1996. Vol. 276. № 15. P. 1246–1252.
4. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent



Литература

- diabetes mellitus // J. Pediatr. 1994. Vol. 125. № 2. P. 177–188.
5. Porter P.A., Keating B., Byrne G., Jones T.W. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus // J. Pediatr. 1997. Vol. 130. № 3. P. 366–372.
 6. Campbell I. Dead in bed syndrome: a new manifestation of nocturnal hypoglycaemia? // Diabet. Med. 1991. Vol. 8. № 1. P. 3–4.
 7. Tattersall R.B., Gill G.V. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients // Diabet. Med. 1991. Vol. 8. № 1. P. 49–58.
 8. Somogyi M. Insulin as a cause of extreme hyperglycemia and instability // Bull. St. Louis. Med. Soc. 1938. Vol. 32. P. 498–500.
 9. Thordarson H., Søvik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway // Diabet. Med. 1995. Vol. 12. № 9. P. 782–787.
 10. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 1. P. 42–45.
 11. Schouten E.G., Dekker J.M., Meppelink P., Kok F.J., Vandenbroucke J.P., Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population // Circulation. 1991. Vol. 84. № 4. P. 1516–1523.
 12. Veglio M., Sivieri R., Chinaglia A., Scaglione L., Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate // Diabetes Care. 2000. Vol. 23. № 9. P. 1381–1383.
 13. Naas A.A., Davidson N.C., Thompson C., Cummings F., Ogston S.A., Jung R.T., Newton R.W., Struthers A.D. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study // BMJ. 1998. Vol. 316. № 7133. P. 745–746.
 14. Veglio M., Bruno G., Borra M., Macchia G., Barger G., D'Errico N., Pagano G.F., Cavallo-Perin P. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort // J. Intern. Med. 2002. Vol. 251. № 4. P. 317–324.
 15. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
 16. 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. Vol. 159. № 2. P. 297–302.e1.
 17. 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.
 18. Weintrob N., Schechter A., Benzaquen H., Shalitin S., Lilos P., Galatzer A., Phillip M. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004. Vol. 158. № 7. P. 677–684.
 19. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 1. P. 17–22.
 20. Albisser A.M., Leibel B.S. The artificial pancreas // Clin. Endocrinol. Metab. 1977. Vol. 6. № 2. P. 457–479.
 21. Hovorka R., Allen J.M., Elleri D., Chassin L.J., Harris J., Xing D., Kollman C., Hovorka T., Larsen A.M., Nodale M., De Palma A., Wilinska M.E., Acerini C.L., Dunger D.B. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9716. P. 743–751.
 22. Pickup J., Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 3. P. 593–598.
 23. Bolinder J., Ungerstedt U., Arner P. Microdialysis measurement of the absolute glucose concentration in subcutaneous adipose tissue allowing glucose monitoring in diabetic patients // Diabetologia. 1992. Vol. 35. № 12. P. 1177–1180.
 24. Bode B.W., Gross T.M., Thornton K.R., Mastrototaro J.J. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study // Diabetes Res. Clin. Pract. 1999. Vol. 46. № 3. P. 183–190.
 25. Attia N., Jones T.W., Holcombe J., Tamborlane W.V. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 5. P. 817–821.
 26. Choudhary P., Shin J., Wang Y., Evans M.L., Hammond P.J., Kerr D., Shaw J.A., Pickup J.C., Amiel S.A. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2023–2025.
 27. Danne T., Kordonouri O., Holder M., Haberland H., Golembowski S., Remus K., Bläsing S., Wadien T., Zierow S., Hartmann R., Thomas A. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy // Diabetes Technol. Ther. 2011. Vol. 13. № 11. P. 1129–1134.
 28. Agrawal P., Welsh J.B., Kannard B., Askari S., Yang Q., Kaufman F.R. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump // J. Diabetes Sci. Technol. 2011. Vol. 5. № 5. P. 1137–1141.

Н.А. СТРЕБКОВА, Е.А. ПИГАРОВА Современные принципы лечения центрального несахарного диабета у детей и подростков

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фофанова О.В. Диагностика и лечение несахарного диабета. Методические рекомендации. М., 2003. С. 21.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение (методические рекомендации). М., 2011. С. 36.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринологии. М., 2011. С. 27–30.
4. Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // Эндокринология. 2009. Т. 50. № 6. Ч. II. С. 29–34.



5. *Brownstein M.J., Russell J.T., Gainer H.* Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones // *Science*. 1980. Vol. 207. № 4429. P. 373–378.
6. *Birnbaumer M.* Vasopressin receptors // *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 11. № 10. P. 406–410.
7. *Lindholm J.* Diabetes insipidus: historical aspects // *Pituitary*. 2004. Vol. 7. № 1. P. 33–38.
8. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А.* Алгоритм обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Часть III. Центральный несахарный диабет (методические рекомендации). М., 2010. С. 39.
9. *Vajpai A., Kabra M., Menon P.S.* Central diabetes insipidus: clinical profile and factors indicating organic etiology in children // *Indian Pediatr.* 2008. Vol. 45. № 6. P. 463–468.
10. *Baylis P.H., Cheetham T.* Diabetes insipidus // *Arch. Dis. Child.* 1998. Vol. 79. № 1. P. 84–89.
11. *Juul K.V., Bichet D.G., Nørgaard J.P.* Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus // *Endocrine*. 2011. Vol. 40. № 1. P. 67–74.
12. *Lottmann H., Froeling F., Alloussi S., El-Radhi A.S., Rittig S., Riis A., Persson B.E.* A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 9. P. 1454–1460.
9. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 8. P. 1084–1091.
10. *Coustan D.R., Reece E.A., Sherwin R.S., Rudolf M.C., Bates S.E., Sockin S.M., Holford T., Tamborlane W.V.* A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies // *JAMA*. 1986. Vol. 255. № 5. P. 631–636.
11. *Evers I.M., deValk H.W., Visser G.H.* A nationwide prospective study on the outcome of pregnancies in women with type 1 diabetes mellitus: do planned pregnancies result in better pregnancy outcome? // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. Suppl. 1. Abstract A158.
12. *Evers I.M., Bos A.M., Aalders A.L., van Ballegooie E., de Valk H.W., van Doormaal J.J., ter Brugge H.G., Visser G.H.* Pregnancy in women with diabetes mellitus type 1: maternal and perinatal complications, in spite of good blood glucose control // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 2000. Vol. 144. № 17. P. 804–809.
13. *Kitzmilller J.L., Gavin L.A., Gin G.D., Jovanovic-Peterson L., Main E.K., Zigrang W.D.* Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies // *JAMA*. 1991. Vol. 265. № 6. P. 731–736.
14. *Kimmerle R., Zass R.P., Cupisti S., Somville T., Bender R., Pawlowski B., Berger M.* Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 2. P. 227–235.
15. *Miodovnik M., Rosenn B., Siddiqi T. et al.* Increased rate of congenital malformations (CM) and perinatal mortality (PM) in infants of mothers with insulin dependent diabetes (IDDM): myth or reality? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 178. Abstract S52.
16. *Gabbe S.G., Holing E., Temple P., Brown Z.A.* Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. № 6. P. 1283–1291.
17. *Impastato D.J., Gabriel A.R., Lardaro H.H.* Electric and insulin shock therapy during pregnancy // *Dis. Nerv. Syst.* 1964. Vol. 25. P. 542–546.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 4-е. М., 2011. С. 70–73.
19. *Crowe S.M., Mastrobattista J.M., Monga M.* Oral glucose tolerance test and the preparatory diet // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. № 5. P. 1052–1054.
20. *Hod M., Merlob P., Friedman S., Litwin A., Mor N., Rusecki Y., Schoenfeld A., Ovadia J.* Prevalence of minor congenital anomalies in newborns of diabetic mothers // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992. Vol. 44. № 2. P. 111–116.
21. *Herman W.H., Janz N.K., Becker M.P., Charron-Prochownik D.* Diabetes and pregnancy. Preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs // *J. Reprod. Med.* 1999. Vol. 44. № 1. P. 33–38.
22. *Jovanovic L., Metzger B.E., Knopp R.H., Conley M.R., Park E., Lee Y.J., Simpson J.L., Holmes L., Aarons J.H., Mills J.L.* The Diabetes in Early Pregnancy Study: beta-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group (DIEP). National Institute of Child Health and Development // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. № 11. P. 1978–1984.

О.Р. ГРИГОРЯН, Е.Н. АНДРЕЕВА

Современные аспекты предгравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом

1. *Арбатская Н.Ю.* Сахарный диабет 1 типа и беременность // *Фарматека*. 2002. № 5. С. 30–36.
2. *Bolli G., de Feo P., Compagnucci P., Cartechini M.G., Angeletti G., Santeusanio F., Brunetti P., Gerich J.E.* Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion // *Diabetes*. 1983. Vol. 32. № 2. P. 134–141.
3. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 174. № 4. P. 1343–1353.
4. *Nielsen G.L., Sørensen H.T., Nielsen P.H., Sabroe S., Olsen J.* Glycosylated hemoglobin as predictor of adverse fetal outcome in type 1 diabetic pregnancies // *Acta Diabetol.* 1997. Vol. 34. № 3. P. 217–222.
5. *Hellmuth E., Damm P., Mølsted-Pedersen L., Bendtsen I.* Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. № 11. P. 958–962.
6. *Holing E.V., Beyer C.S., Brown Z.A., Connell F.A.* Why don't women with diabetes plan their pregnancies? // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. № 6. P. 889–895.
7. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. № 10. P. 759–765.
8. *Lemen P.M., Wigton T.R., Miller-McCarthy A.J., Cruikshank D.P.* Screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 178. № 6. P. 1251–1256.



Литература

С.В. ПОДАЧИНА

От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти

1. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology // *Diabetes Care*. 1988. Vol. 11. № 7. P. 592–597.
2. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M., Wilson D.M., O'Brien P.C., Melton L.J. 3rd, Service F.J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
3. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy // *Textbook of diabetic neuropathy* / Ed. by F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler. Stuttgart/New York: Thieme, 2003. P. 64–82.
4. Thomas P.K. Metabolic neuropathy // *J. R. Coll. Physicians Lond.* 1973. Vol. 7. № 2. P. 154–160.
5. Sima A.A., Thomas P.K., Ishii D., Vinik A. Diabetic neuropathies // *Diabetologia*. 1997. Vol. 40. Suppl. 3. P. B74–B77.
6. Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухамедзянов Р.З. Диабетические нейропатии // *Вестник неврологии*. 2000. № 3/4. С. 59–67.
7. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // *Diabetologia*. 1993. Vol. 36. № 2. Vol. 150–154.
8. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диabetологию. М., 1998. 199 с.
9. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Методические рекомендации. М., 2004. 30 с.
10. Котов С.В. Диабетическая нейропатия. М., 2000. 228 с.
11. Vernet D., Cai L., Garban H., Babbitt M.L., Murray F.T., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.F. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type I) and BBZ/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction // *Endocrinology*. 1995. Vol. 136. № 12. P. 5709–5717.
12. Shalitin S., Josefsberg Z., Lilos P., de-Vries L., Phillip M., Weintrob N. Bedside scoring procedure for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 15. № 5. P. 613–620.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
15. Berrone E., Beltramo E., Solimine C., Ape A.U., Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 14. P. 9307–9313.
16. Yang X., Ongusaha P.P., Miles P.D., Havstad J.C., Zhang F., So W.V., Kudlow J.E., Michell R.H., Olefsky J.M., Field S.J., Evans R.M. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance // *Nature*. 2008. Vol. 451. № 7181. P. 964–969.
17. Thornalley P.J. Glyoxalase I-structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation // *Biochem. Soc. Trans.* 2003. Vol. 31. № Pt. 6. P. 1343–1348.
18. Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V., Gundert-Remy U., Gleiter C.H. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. № 4. P. 319–320.
19. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L., Fantus I.G., Goldberg H., Ziyadeh F., Wu J., Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. Vol. 97. № 22. P. 12222–12226.
20. Du X., Matsumura T., Edelstein D., Rossetti L., Zsengeller Z., Szabó C., Brownlee M. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. № 7. P. 1049–1057.
21. 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.
22. Várkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 2. P. 99–108.
23. Urbancic-Rovan V. Causes of diabetic foot lesions // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1675–1676.
24. Boulton A.J., Kirsner R.S., Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 1. P. 48–55.
25. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
26. 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.
27. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler. Springer, 2002. 208 p.
28. Winkler G., Pál B., Nagybégyani E., Ory I., Porochnavec M., Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy // *Arzneimittelforschung*. 1999. Vol. 49. № 3. P. 220–224.
29. 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.
30. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity // *Molecules*. 2009. Vol. 14. № 1. P. 329–351.
31. MacKenzie K.E., Wiltshire E.J., Gent R., Hirte C., Piotto L., Couper J.J. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. № 1. P. 242–253.
32. Kelso B.G., Brower J.B., Targovnik J.H., Caplan M.R. Pyridoxine restores endothelial cell function in high glucose // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 63–68.
33. Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P., Brancato G., Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2000. Vol. 4. № 3. P. 53–58.
34. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 19. P. 2563–2569.



35. 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.
36. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes // *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. № 6. P. 582–586.
37. 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.
- М.С. НОВИКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, А.В. БЕЛОБОРОДОВА, Ж.М. СИЗОВА, Е.М. ШИЛОВ**
Возможности применения метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек
1. Martins D., Ani C., Pan D. et al. Renal dysfunction, metabolic syndrome and cardiovascular disease mortality // *J. Nutr. Metab.* 2010. Vol. 2010. P. i167–i162.
2. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
3. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.
4. Tahrani A.A., Varughese G.I., Scarpello J.H., Hanna F.W. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? // *BMJ*. 2007. Vol. 335. № 7618. P. 508–512.
5. He L., Sabet A., Djedjos S. et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein // *Cell*. 2009. Vol. 137. № 4. P. 635–646.
6. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 9. P. 550–554.
7. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 45. № 4. Suppl. 3. P. S1–153.
8. Pongwecharak J., Tengmeesri N., Malanusorn N. et al. Prescribing metformin in type 2 diabetes with a contraindication: prevalence and outcome // *Pharm. World Sci.* 2009. Vol. 31. № 4. P. 481–486.
9. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. Abstr. CD002967.
10. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A. et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.
11. Kamber N., Davis W.A., Bruce D.G. et al. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study // *Med. J. Aust.* 2008. Vol. 188. № 8. P. 446–449.
12. Weiner D.E., Tighiouart H., Amin M.G. et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 5. P. 1307–1315.
13. Coresh J., Astor B., Sarnak M.J. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004. Vol. 13. № 1. P. 73–81.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865. Erratum in *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9139. P. 1558.
15. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
16. Johnson J.A., Majumdar S.R., Simpson S.H., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 12. P. 2244–2248.
17. Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A. et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome // *J. Intern. Med.* 2005. Vol. 258. № 3. P. 250–256.
18. Caballero A.E., Delgado A., Aguilar-Salinas C.A. et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 8. P. 3943–3948.
19. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
20. Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9677. P. 1765–1772.
21. Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F. et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review // *BMJ*. 2007. Vol. 335. № 7618. P. 497–507.
22. Мареев В.Ю., Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Шестакова М.В. и соавт. Рациональная эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН (РЭМБО-СД ХСН). Сравнительный анализ исходных данных // *Сердечная недостаточность*. 2007. № 5. С. 212–221.
23. Pilmore H.L. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease // *Nephrology (Carlton)*. 2010. Vol. 15. № 4. P. 412–428.
24. Orchard T.J., Tempresa M., Goldberg R. et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The diabetes prevention program randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. № 8. P. 611–619.
25. He L., Sabet A., Djedjos S. et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein // *Cell*. 2009. Vol. 137. № 4. P. 635–646.
26. Turner R.C., Holman R.R., Cull C.A., Stratton I.M. 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. 837–838.
27. Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 20. № 3. Abstr. CD002966.
28. Eriksson A., Attvall S., Bonnier M. et al. Short-term effects of metformin in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. № 3. P. 330–336.



Литература

29. Bailey C.J. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. Vol. 7. № 6. P. 675–691.
30. Ohira M., Miyashita Y., Ebisuno M. et al. Effect of metformin on serum lipoprotein lipase mass levels and LDL particle size in type 2 diabetes mellitus patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 78. № 1. P. 34–41.
31. Wulfle M.G., Kooy A., de Zeeuw D. et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J. Intern. Med.* 2004. Vol. 256. № 1. P. 1–14.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Место бета-блокаторов и диуретиков в Российских рекомендациях по артериальной гипертензии 2008 года // *Системные гипертензии.* 2009. № 1. С. 4–10.
13. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1545–1553.
14. Bradley H.A., Wiysonge C.S., Volmink J.A., Mayosi B.M., Opie L.H. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24. № 11. P. 2131–2141.

Р.Г. ОГАНОВ

Бета-адреноблокаторы в лечении ИБС и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

1. Оганов Р.Г. Роль катехоламинов в патогенезе ишемической болезни сердца (обзор литературы) // *Кардиология.* 1967. № 7. С. 29–140.
2. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004. № 3. С. 94–99.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов, Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. № 10. Прил. 2.
4. Рациональная фармакотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009. № 8. Прил. 4.
5. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 20. P. 2501–2555.
6. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Бета-адреноблокаторы: более 50 лет в научной и клинической практике // *РМЖ.* 2009. Т. 17. № 8. С. 1081–1085.
7. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. № 1. P. 88–136.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008. № 7. Прил. 4.
9. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 11. P. 1341–1381.
10. Моисеев С.В., Фомин В.В. Роль бета-адреноблокаторов в лечении хронической ишемической болезни сердца // *Клиническая фармакология и терапия.* 2011. № 3. С. 44–49.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008. № 7. Прил. 2.
15. От редакции. Остаются ли бета-адреноблокаторы средствами первой линии в лечении артериальной гипертензии // *Клиническая фармакология и терапия.* 2009. № 4. С. 5–9.
16. Недогода С.В. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии // *РМЖ.* 2011. Т. 19. № 4. С. 192–195.
17. Karagiannis A., Tziomalos K., Pagourelis E.D., Gossios T.D., Athyros V.G. Effect of antihypertensive drug-associated diabetes on cardiovascular risk // *Hellenic J. Cardiol.* 2010. Vol. 51. № 3. P. 195–199.
18. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009. № 8. Прил. 2.
19. Мычка В.Б., Шарипова Г.Х., Флегонтова Н.В., Чазова И.Е. Применение бета-адреноблокаторов у больных с метаболическим синдромом // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008. Т. 7. № 2. С. 55–59.
20. Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск // *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии.* 2010. № 1. С. 22–27.
21. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска // *Клиническая фармакология и терапия.* 2009. № 4. С. 75–79.
22. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Общество специалистов по сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* 2010. Т. 11. № 1.
23. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9146. P. 9–13.
24. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B., Erdmann E., Follath F., Krum H., Ponikowski P., Skene A., van de Ven L., Verkenne P., Lechat P.; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // *Circulation.* 2005. Vol. 112. № 16. P. 2426–2435.

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, Д.С. ФРОЛОВ Современные принципы терапии возрастного андрогенного дефицита у мужчин

1. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R.S., Behre H., Hellstrom W.J., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morales A., Morley J.E., Schulman C., Thompson I.M., Weidner W., Wu F.C. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // *Aging Male.* 2009. Vol. 12. № 1. P. 5–12.



Литература

2. *Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A., Johannes C.B., Araujo A.B., Coviello A.D., Bremner W.J., McKinlay J.B.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 2. P. 589–598.
3. *Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V., O'Donnell A.B., Travison T.G., Williams R.E., Clark R.V., McKinlay J.B.* Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 11. P. 4241–4247.
4. *Jockenhövel F.* Testosterone therapy – what, when and to whom? // *Aging Male.* 2004. Vol. 7. № 4. P. 319–324.
5. *Дедов И.И., Калинин С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 239 с.
6. *Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G., Dobs A., Iranmanesh A., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Weber T., Longstreth J., Berman N.* Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 12. P. 4500–4510.
7. *Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Климкин Д.А.* Клинические аспекты применения современных препаратов тестостерона у мужчин (обзор литературы) // *РМЖ.* Т. 14. № 12. С. 886–891.
8. *Behre H.M., Yeung C.H., Holstein A.F., Weinbauer G.F., Gassner P., Nieschlag E.* Diagnosis of male infertility and hypogonadism // *Andrology: male reproductive health and dysfunction* / Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre. 2nd ed. Heidelberg: Springer, 2000. P. 90–124.
9. *Jockenhövel F.* Male hypogonadism. Bremen: Uni-Med Verlag, 2004. 188 p.
10. *Nieschlag E., Büchter D., Von Eckardstein S., Abshagen K., Simoni M., Behre H.M.* Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1999. Vol. 51. № 6. P. 757–763.
11. *Zitzmann M., von Eckardstein S., Saad F., Nieschlag E.* Long-term experience with injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men // 87th Annual Meeting of the Endocrine Society. 2005, June 4–7. San Diego. P. 306.
12. *Hubler D., Christoph A., Schubert M., Oettel M., Ernst M., Mellinger U., Krone W., Jockenhuvel F.* Effect of a new long-acting testosterone undecanoate formulation vs. testosterone enanthate for intramuscular androgen replacement therapy on sexual function and mood in hypogonadal men // *Int. J. Impot. Res.* 2001. Vol. 13. Suppl. 1. P. S31.
13. *Saad F., Kamischke A., Yassin A., Zitzmann M., Schubert M., JockenhelF., Behre H.M., Gooren L., Nieschlag E.* More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate // *Asian J. Androl.* 2007. Vol. 9. № 3. P. 291–297.
14. *Vermeulen A.* The male climacterium // *Ann. Med.* 1993. Vol. 25. № 6. P. 531–534.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Цена 650 рублей
(без учета доставки)

Диабетическая нейропатия. 2-е издание

Издательский дом «МИА»

Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.
2011 год, 440 страниц, переплет

Книга посвящена диагностике, лечению и профилактике неврологических осложнений наиболее распространенного из эндокринных заболеваний — сахарного диабета. Освещены общие физиологические механизмы углеводного обмена нервной ткани, представлены наиболее значимые механизмы патогенеза неврологических осложнений диабета. Описаны клиническая картина различных проявлений диабетической нейропатии, методы диагностики, лечения и профилактики. Особое внимание уделено современным методам лекарственной и немедикаментозной терапии, высокая эффективность которых авторами проверена на практике.



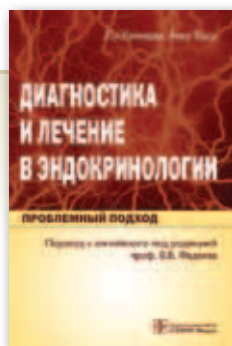
Цена 900 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология в таблицах и схемах

Издательский дом «МИА»

Шустов С.Б.
2009 год, 656 страниц, переплет

В настоящей книге в схематичном виде на современном уровне рассматриваются вопросы, касающиеся классификации, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения наиболее распространенных форм эндокринной патологии. Подробно описаны клинические аспекты применения лекарственных препаратов, направленного на коррекцию нарушенной эндокринной функции и на лечение осложнений заболеваний желез внутренней секреции. Представлены данные по диагностике и лечению неотложных состояний в эндокринологии.



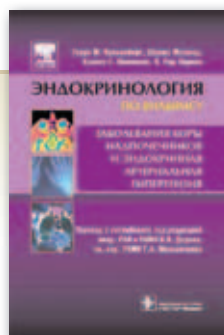
Цена 500 рублей
(без учета доставки)

Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кеннеди Ли, Басу А. Перевод с англ. /
Под ред. Фадеева
2010 год, 304 страницы, обложка

Руководство содержит основные сведения о диагностике и лечении 46 распространенных эндокринологических заболеваний, с которыми чаще всего сталкивается клиницист. В начале каждой главы приведен наиболее характерный случай из практики, к нему приведено несколько вопросов, которые служат для проверки знаний читателя. Иллюстрированные алгоритмы и краткие объяснения помогают рассмотреть ключевые вопросы и принять эффективные клинические решения. В книге содержится информация по всем основным заболеваниям щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, репродуктивной системы, нарушению роста, обмена кальция, воды, электролитов, глюкозы, а также по эндокринной гипертензии.



Цена 900 рублей
(без учета доставки)

Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С.,
Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред.
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2010 год, 208 страниц, переплет

В книге представлены две главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям коры надпочечников и эндокринной гипертензии. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы функционирования коры надпочечников и этиология эндокринной гипертензии, нарушения функции надпочечников, влекущие за собой развитие сопутствующих заболеваний.



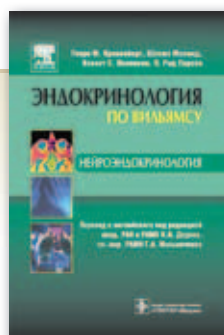
Цена 550 рублей
(без учета доставки)

Клинические рекомендации. Эндокринология

Издательский дом «ГЭОТАР»

Галстян Г.Р., Зилов А.В., Лесникова С.В.
и др. / Под ред. И.И. Дедова,
Г.А. Мельниченко
2009 год, 304 страницы, обложка

Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным эндокринным заболеваниям, подготовленные ведущими специалистами Российской ассоциации эндокринологов. Клинические рекомендации описывают действия врача при профилактике, диагностике, лечении и дальнейшем ведении пациентов.



Цена 1550 рублей
(без учета доставки)

Нейроэндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С.,
Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред.
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2010 год, 472 страницы, переплет

В книге представлены три главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные нейроэндокринологии, заболеваниям гипофиза и гипоталамуса. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы физиологии гипофиза и гипоталамуса, их функции, роль в жизнедеятельности организма, а также всевозможные заболевания и методы их лечения.



Цена 850 рублей
(без учета доставки)

Ожирение и нарушения липидного обмена. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2010 год, 264 страницы, обложка

В книге представлены три главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные ожирению и нарушению обмена липидов. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены биохимические процессы, происходящие в организме в норме и при патологии, результаты последних генетических и эпидемиологических исследований, и современные представления о патогенезе, этиологии и клинических проявлениях нарушения липидного обмена, используемые и перспективные методы лечения и их возможные осложнения.



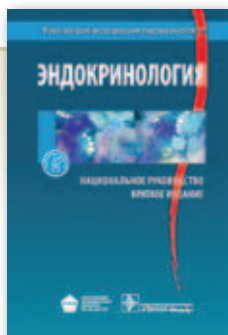
Цена 1700 рублей
(без учета доставки)

Репродуктивная эндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2011 год, 416 страниц, переплет

В книге представлены разделы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям репродуктивной системы. Затронуты вопросы особенностей физиологии, гормональной регуляции, биохимических процессов репродуктивной системы мужчин и женщин. Отдельно рассмотрены вопросы контрацепции, заболевания мужских половых желез, включая заболевания яичек, бесплодие и снижение фертильности, новообразования яичек. Также обсуждается вопрос незаконного использования андрогенов спортсменами. Отдельная глава посвящена сексуальной дисфункции у мужчин и женщин.



Цена 900 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. и др. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2011 год, 752 страницы, обложка

Издание представляет собой сокращенную версию книги «Эндокринология. Национальное руководство», вышедшей в 2008 г. под эгидой Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству. В переработке руководства приняли участие ведущие российские специалисты. Редакционный совет составили главные специалисты-эксперты Минздравсоцразвития России, руководители профессиональных медицинских обществ, академики РАН и РАМН, руководители научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.



Цена 2100 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология. Национальное руководство (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2008 год, 1073 страницы, переплет

В книгу вошли рекомендации по диагностике, лечению и профилактике эндокринных заболеваний, разработанные ведущими специалистами. В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов участвовали ведущие специалисты-эндокринологи – сотрудники Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии лечебного факультета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ, Медицинского радиологического научного центра РАМН (г. Обнинск).



Цена 1400 рублей
(без учета доставки)

Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2010 год, 448 страниц, переплет

В книге представлены четыре главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные сахарному диабету и нарушению углеводного обмена. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых освещены проблемы сахарного диабета 1 и 2 типа, диабетические осложнения. Приведены также последние методы лечения сахарного диабета и его осложнений.

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия. 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
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;">ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	
Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;">ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	

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»!

Метфогамма®

метформина гидрохлорид

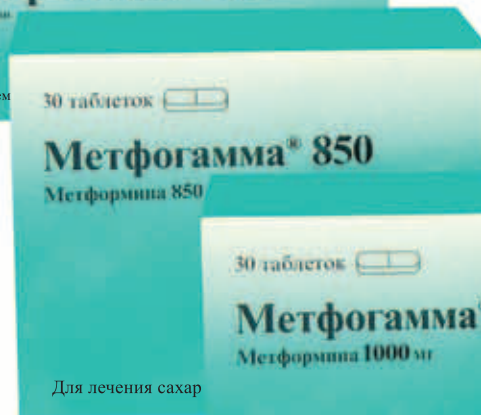
* Теперь и
1000 мг

Метфогамма® метформин 500, 850 и 1000 мг

- 30 таблеток
- 120 таблеток

Примечание:

- Уменьшает
инсулинорезистентность
- Снижает уровень
триглицеридов и холестерина
- Замедляет развитие
осложнений



Опора
повседневной жизни



PHARMA

www.woerwagpharma.ru