

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1
2011

эндокринология

К юбилею И.И. ДЕДОВА

Тема номера:

Как подобрать сахароснижающую терапию?

ПСМ нового поколения – глимепирид, гликлазид

Ингибиторы ДПП-4 – ситаглиптин, саксаглиптин

Новый метформин замедленного высвобождения

Аналог инсулина детемир

Клинический случай

ЦНД вследствие гистиоцитоза Лангерганса

Опыт регионов

Интервью с главным диабетологом
Воронежской области Е.А. ЖДАНОВОЙ

• 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

**Директор издательского дома
группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
Г. МАНУКЯН
(e-mail: pharmprojekt@yandex.ru)

Редакция журнала:
выпускающий редактор О. ПАРПАРА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
ответственный секретарь И. РЕПИНА

корректор М. БАШИРОВА
набор Е. ВИНОГРАДОВА
дизайнер А. СУШКОВА

фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ
подписка и распространение Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:

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

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

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005
Отпечатано
в ООО «Немецкая фабрика печати»
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

Иван Иванович ДЕДОВ. К 70-летию со дня рождения	2
Эндокринологический научный центр в преддверии 90-летия	4
Интервью с главным диабетологом Воронежской области Е.А. ЖДАНОВОЙ	6
Лента новостей	12

Стандарты лечения

О.М. СМИРНОВА. Нужен ли контроль гликемии при сахарном диабете: «за» и «против»	16
А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА. О рациональном выборе сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа	22
В.Н. ШИШКОВА. Роль метаболических расстройств, обусловленных инсулинорезистентностью, в патогенезе когнитивных нарушений и возможность их коррекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, предиабетом и метаболическим синдромом	28

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН. Саксаглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4 в лечении сахарного диабета типа 2	40
А.Н. ОРАНСКАЯ. Сахарный диабет 2 типа: целесообразность терапии инсулиновым аналогом пролонгированного действия – детемиром	48
А.А. НЕЛАЕВА, А.Г. ГЕННАДИНИК, Ю.В. ХАСАНОВА. Особенности действия и терапевтическая эффективность пролонгированной формы метформина	54

Клинический случай

Е.А. ПИГАРОВА, Л.К. ДЗЕРАНОВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ. Клинический случай применения Пресайнекса у пациента с центральным несахарным диабетом вследствие гистиоцитоза Лангерганса	60
---	----

Клинические исследования

Т.В. ГРАЧЕВА, Е.И. ЛЕВЧИК, А.М. МКРТУМЯН. Влияние хирургического лечения синдрома диабетической стопы на качество жизни пациентов	66
---	----

Список литературы	68
--------------------------	----



Иван Иванович ДЕДОВ

К 70-летию со дня рождения



Двенадцатого февраля 2011 г. исполняется 70 лет со дня рождения и 47 лет научной, врачебной, организационной и общественной деятельности академика РАН и РАМН Ивана Ивановича ДЕДОВА – директора Эндокринологического научного центра МЗ РФ, Главного эндокринолога МЗ РФ, президента Российской ассоциации эндокринологов, заведующего кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Иван Иванович Дедов окончил Воронежский медицинский институт (1964). В 1967–1982 гг. был аспирантом, научным сотрудником, старшим научным сотрудником Института медицинской радиологии, Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. Ранние научные интересы И.И. Дедова, связанные с исследованием механизмов функций эндокринной системы и патогенеза ее нарушений на уровне нейрогормональной регуляции, предопределили дальнейшее направление его работы как ученого-теоретика, эндокринолога-клинициста.

В 1976 г. И.И. Дедов защитил докторскую диссертацию, а в 1987 г. был утвержден в звании профессора. В 1982–1988 гг. заведовал курсом эндокринологии кафедры факультетской терапии, в 1988 г. ор-

ганизовал кафедру эндокринологии Первого ММИ им. И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), которую возглавляет по настоящее время. В этом же году И.И. Дедов был избран директором Всесоюзного эндокринологического научного центра (с 1992 г. – ЭНЦ РАМН). В 1991 г. избран членом-корреспондентом РАМН, в 1996 г. – действительным членом (академиком) РАМН, а в 1998 г. – действительным членом (академиком) РАН.

Под руководством И.И. Дедова в ЭНЦ РАМН резко активизировалась научно-исследовательская работа. Директор центра стал привлекать к работе молодых перспективных исследователей. За короткое время в ЭНЦ была проведена большая организационная работа по реструктуризации и модификации деятельности центра. В струк-

туре ЭНЦ появились новые научные и лечебные подразделения, был обновлен корпус центра. Процессы становления и развития центра, включая смену научных приоритетов, освоение новейших достижений мировой и отечественной эндокринологии, привели к созданию одного из самых крупных в мире научно-исследовательского, лечебного, организационно-методического и педагогического комплекса.

Масштаб научной и лечебной деятельности И.И. Дедова огромен. Осознание глобальности проблемы сахарного диабета, необходимости решения вопросов ранней диагностики, профилактики и радикального лечения заболевания и его осложнений привели к организации в 1989 г. (более 20 лет тому назад, еще в СССР!) по инициативе И.И. Дедова первого в России Института диабе-



К юбилею И.И. Дедова

та. Основными направлениями деятельности института является диагностика и лечение сахарного диабета с использованием уникальных технологий определения доклинических форм этого заболевания и его сосудистых осложнений. И.И. Дедов – основоположник комплексного подхода лечения больных сахарным диабетом, осуществляемого высококвалифицированными специалистами в области диабетологии, кардиологии, хирургии, сосудистой хирургии, нефрологии, офтальмологии, функциональных методов диагностики, обучения и реабилитации, позволяющего остановить процессы, ведущие к инфаркту миокарда, инсульту, слепоте, почечной недостаточности, гангрене и ампутации стопы.

Под руководством И.И. Дедова ведутся фундаментальные исследования по изучению патогенеза сахарного диабета, получившие международное признание. Являясь членом Международной и Европейской диабетологических ассоциаций, академик И.И. Дедов участвует в формировании политики этих органов, представляет отечественную эндокринологию на крупнейших научных форумах, постоянно принимает участие в работе ряда ведущих зарубежных журналов. На протяжении многих лет И.И. Дедов является экспертом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и директором сотрудничающего центра ВОЗ по сахарному диабету.

И.И. Дедов внес неоценимый вклад в утверждение и реализацию Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», координирующей организацию диабетологической службы в стране. Наряду с Федеральной целевой программой «Сахарный диабет», по инициативе И.И. Дедова принято постановление Правительства Российской Федерации «О мерах профилактики заболеваний, связанных с дефицитом

йода», организован «Центр роста» МЗ РФ, – мероприятия, направленные на создание условий для полноценного развития нового поколения граждан России.

Много сил академик И.И. Дедов отдает становлению института репродуктивной медицины, призванного структурировать современные научные данные по лечению заболеваний, ассоциированных со снижением фертильности, внедрить их в практику, сделать максимально доступными широкому кругу практических врачей, интегрировать усилия различных специалистов, определить наиболее эффективную стратегию профилактики репродуктивных расстройств.

И.И. Дедов всегда уделяет большое внимание разработке и внедрению в клиническую практику новейших технологий диагностики, лечения и профилактики эндокринопатий у детей, организации национальных регистров детей и подростков с наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет, врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, карликовость, опухоли эндокринной системы). Создан единственный в стране Федеральный центр, где в полном объеме проводится обследование детей с синдромом гипопитарной карликовости, составлен уникальный регистр детей и взрослых пациентов с врожденным дефицитом гормона роста, требующих терапии человеческими рекомбинантными препаратами гормона роста.

Значительное место в научных изысканиях И.И. Дедова заняло изучение генетических и гормонально-метаболических аспектов патогенеза, клиники и лечения эндокринопатий аутоиммунного генеза. Иван Иванович руководил разработкой оптимальных методов и средств диагностики, лечения и реабили-

тации при опухолях гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников, щитовидной железы и околощитовидных желез, разработкой новых технологий популяционной, групповой и индивидуальной профилактики эндемического зоба, мониторингом йоддефицитных состояний в России.

Под руководством И.И. Дедова – президента Российской ассоциации эндокринологов – регулярно проводятся национальные конгрессы с широким участием региональных и международных представителей. В этом же качестве он на протяжении всей своей деятельности активно поддерживает передовых организаторов здравоохранения регионов России, способствует открытию первоклассно оснащенных центров, подготовке кадров для кафедральных коллективов медицинских вузов страны, разработке и внедрению в широкую клиническую практику национальных алгоритмов современной диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

В последние годы творческий диапазон Ивана Ивановича еще более расширился. Он уделяет большое внимание социальному аспекту заболеваний эндокринной системы, руководит выполнением крупных государственных программ. И.И. Дедов ищет новые прогрессивные методы интеграции науки и высшей школы.

Творческая активность, неумная энергия, удивительная работоспособность и высочайший профессионализм снискали Ивану Ивановичу Дедову признание в широких научных общественных кругах.

За большой личный вклад в развитие отечественной медицины И.И. Дедову присвоен ряд общественных наград: ордена «За заслуги перед Отечеством» II, III и IV степени, орден «Дружбы народов», премия и золотая медаль имени Н.И. Пирогова – высшая награда РАМН и др. ❀

Эндокринология

Редколлегия и читатели журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» сердечно поздравляют Ивана Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых свершений, долгих лет плодотворной творческой деятельности.



Эндокринологический научный центр в преддверии 90-летия



Российская эндокринология насчитывает приблизительно полтора века истории: еще в 1866 г. П.И. Перемежко обосновал положение, что коллоид щитовидной железы является продуктом ее секреторной деятельности, а через год он же впервые описал строение гипофиза животных и человека. Немного раньше – в 1847 г. – Н.И. Пироговым была выполнена первая в России струмактомия по поводу загроудинного зоба.

Во второй половине XIX и начале XX века отечественными медиками была проделана огромная научно-практическая работа, в результате которой на свет появились описания многих эндокринных расстройств, а также методики их лечения. Однако из-за отсутствия единой клинической и научной базы российская эндокринология оставалась лишь набором разрозненных наблюдений, в большинстве слу-

чаев не подчиненных единой системе. Впрочем, даже в те времена предпринимались весьма удачные попытки внедрения результатов научных исследований в клиническую практику. Так, с 1911 г. в Москве существовала так называемая «ферма лечебного молока» или ферма тиреоидэктомированных коз. Энтузиасты (среди них присутствовали такие известные ученые, как В.Д. Шервинский, А.Н. Бах, Д.Д. Плетнев и др.), собравшиеся вокруг этого научно-практического учреждения, пытались решать задачу изучения физиологии и патологии щитовидной железы и разработки лекарственных средств для лечения базедовой болезни путем получения соответствующих органопрепаратов.

Ситуация изменилась уже после Октябрьской революции, когда эндокринология, наконец, была выделена в отдельную медицинскую дисциплину, а в Москве по инициативе выдающегося россий-

ского врача, профессора В.Д. Шервинского в 1922 г. был организован Институт органопрепаратов и органотерапии – прямой предшественник современного ЭНЦ. Впрочем, базой для формирования данного института стала ферма лечебного молока, национализированная в 1918 г. и получившая спустя четыре года после этого события статус НИИ. Возможно, именно наличие уже готовых эффективных наработок в области эндокринологии и дало новому учреждению легкий и быстрый старт. Во всяком случае, в 1925 г. Институт органопрепаратов и органотерапии стал Государственным институтом экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР (ГИЭЭ) – местом, где были разработаны и внедрены в промышленное производство многие препараты: адреналин, антитиреоэрин, оварикрин, мамокрин, орхикрин, панкреатин, паратиреоэктин, пантокрин. Кроме того, именно специалисты, работавшие в ГИЭЭ, создали оригинальную технологию производства инсулина.

Государственный институт экспериментальной эндокринологии динамично рос и развивался. К 1940 г. в нем уже существовали отделы и лаборатории, занимающиеся исследованиями в самых разных областях: морфологии, биохимии, фармакологии. Кроме того, во Всесоюзном институте экспериментальной эндокринологии (именно таким оказалось следующее название данного учреждения) была создана лаборатория биологического контроля эндокринных препаратов, а также собственная клиника с поликлиническим отделением.



К юбилею И.И. Дедова

Разумеется, один-единственный научный институт (пусть и очень крупный) не мог полностью удовлетворить растущие потребности населения страны в медицинской помощи эндокринологического профиля. Чтобы объединить усилия всех специалистов, работающих в данной области, в 1924 г. на базе института было основано Российское научное общество эндокринологов. Тогда же под редакцией В.Д. Шервинского вышел первый номер журнала «Вестник эндокринологии», а в 1933 г. в клиническом отделе ВИАЭ начали работать курсы подготовки по эндокринологии для врачей-терапевтов.

Великая отечественная война приостановила работу института, в его зданиях функционировал госпиталь. Однако уже через несколько лет после завершения войны ВИАЭ не только восстановился, но и расширился. В 1952 г. директором института стала Е.А. Васюкова, возглавившая также проблемную комиссию Союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы», а сам ВИАЭ получил статус головного учреждения по данной проблеме. Еще одно важное событие в жизни института произошло в 1960 г., когда был построен новый клинический корпус, позволивший увеличить количество коек и осуществить важные структурные преобразования.

Именно в это время перед ВИАЭ были поставлены принципиально новые сложные задачи. Отечественная эндокринология нуждалась в кардинальной модернизации экспериментальной базы, а также в установлении более тесных связей между экспериментальными и клиническими исследованиями. Помимо задач, имеющих непосредственное отношение к научной работе (например, совершенствование планирования и координации научных исследований в области эндокринологии), перед сотрудниками института встали и сугу-

бо медицинские проблемы, например, повышение доступности и качества специализированной эндокринологической помощи населению. ВИАЭ был в очередной раз переименован, теперь он получил название Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов и вошел в структуру Академии медицинских наук (ИЭЭиХГ АМН СССР). У института появилось еще одно здание, на этот раз предназначенное для размещения экспериментальных лабораторий. В новых помещениях обосновались лаборатории биохимии белковых гормонов, химии белковых гормонов, химии стероидных гормонов, биохимии стероидных гормонов, а также научно-инженерная лаборатория, лаборатория биологической стандартизации гормонов и лаборатория физиологии эндокринной системы.

Важным этапом развития ИЭЭиХГ АМН СССР стало формирование в 1986 г. на его базе Всесоюзного эндокринологического научного центра АМН СССР (с 1992 г. центр стал называться ЭНЦ РАМН). В 1988 г. директором нового учреждения был избран академик И.И. Дедов. С его вступлением в должность начался принципиально новый этап развития ЭНЦ и отечественной эндокринологии в целом. В структуре ЭНЦ появились новые специализированные институты, занимающиеся отдельными, наиболее значимыми для российского здравоохранения проблемами. Это и Институт диабета, и Институт клинической эндокринологии, и Институт экспериментальной эндокринологии, и, разумеется, появившийся несколько позже прочих Институт детской эндокринологии.

На сегодняшний день сотрудники ЭНЦ ведут научно-практическую работу в наиболее востребованных областях эндокринологии. Например, проблема сахарного диабета в ЭНЦ изучается на всех уровнях: от выявления факторов риска развития это-

го опаснейшего заболевания до разработки наиболее эффективных механизмов борьбы с развитиями осложнений СД. Впрочем, нельзя рассматривать ЭНЦ исключительно как научный институт или медицинский центр. Сотрудники ЭНЦ занимаются и административной работой: при активном участии представителей данного учреждения по всей стране были открыты школы для больных диабетом.

Проблема эндокринопатий у детей, а также вопросы репродуктивного здоровья взрослых – еще одно приоритетное направление работы ЭНЦ, то есть результаты работы сотрудников ЭНЦ напрямую влияют не только на текущее, но и на следующее поколение.

Не забывают в ЭНЦ и еще об одной важной задаче – объединении практикующих врачей-эндокринологов и создании единых стандартов лечения. Именно с этой целью 24 октября 1991 г. была создана Российская ассоци-

В 1988 г. директором Эндокринологического научного центра был избран академик И.И. Дедов. С его вступлением в должность начался принципиально новый этап развития ЭНЦ и отечественной эндокринологии в целом.

ация эндокринологов (с 1999 г. – общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»), президентом которой стал академик И.И. Дедов. Кроме того, в Эндокринологическом научном центре издаются научно-практические журналы, которые помогают специалистам, работающим в самых разных регионах нашей страны, поддерживать свои профессиональные знания и навыки на уровне международных стандартов. ❁



Елена ЖДАНОВА: «Мы сделаем все, чтобы облегчить жизнь нашим пациентам»

Сахарный диабет может стать эпидемией XXI века. Это заболевание становится не только социальным, но и финансовым фактором риска для всех стран, в том числе и для России. Уже сегодня на лекарственное обеспечение инсулинозависимых пациентов только Воронежу и области, где таких больных около 15 тыс. человек, ежегодно требуется не менее 100 млн рублей. При этом Воронежская область числится среди наиболее благополучных российских регионов по предоставлению помощи пациентам, страдающим диабетом. О том, как удерживают лидирующие позиции воронежские эндокринологи, представителю нашего журнала в Воронежской области Сергею Волошину рассказала заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», главный диабетолог Воронежской области, к. м. н. Елена Анатольевна ЖДАНОВА.



– Эндокринологической службе в Воронеже без малого 50 лет. Как все начиналось?

– В середине прошлого века студенты Воронежского государственного медицинского института им. Н.Н. Бурденко познакомились с эндокринологией на лекциях заведующего кафедрой госпитальной терапии профессора В.С. Нестерова. В его лекции были включены разделы по сахарному диабету, болезням щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарным заболеваниям. Научная работа по изучению гипоталамо-гипофизарной системы велась и на кафедре гинекологии под руководством профессора А.А. Войткевича.

Усилиями этих выдающихся ученых, а также их учеников и создавалась в те годы база для раз-

вития в Воронеже практической эндокринологии. В 1948 г. начались первые консультации больных врачом-эндокринологом. В 1958 г. открылось гемато-эндокринологическое отделение, а год спустя введена первая ставка врача-эндокринолога в областной поликлинике и впервые озвучена цифра больных сахарным диабетом в области – 525 человек. Кстати, примерно в это же время в ВГМИ стал пробовать себя в научной работе и студент Иван Дедов. Сегодня он – академик РАН и РАМН, главный эндокринолог Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Можно считать, что усилия воронежских эндокринологов за прошедшие полвека высоко отмечены отечественной медициной.



В этом здании ГУЗ «ВОККДЦ» размещается областной диабетологический центр, координирующий всю работу по профилактике, диагностике и лечению больных сахарным диабетом.

– Какие задачи приходится решать воронежским эндокринологам в наши дни?

– На сегодняшний день, по данным областного реестра больных сахарным диабетом, в Воронежской области насчитывается 59 131 пациент. Из общего количества больных диабетом 92,9% приходится на сахарный диабет 2 типа. Не секрет, что по масштабам своего влияния на состояние здоровья населения сахарный диабет рассматривается как одно из самых опасных заболеваний, на предупреждение и борьбу с которым расходуются значительные финансовые средства. Рост числа пациентов делает актуальной проблему оказания им специализированной диабетологической медицинской помощи с применением высокотехнологичных методов диагностики и лечения поздних осложнений.

– Какую динамику за последние годы показывает мониторинг сахарного диабета в Воронежской области?

– Как известно, социальная значимость сахарного диабета определяется его поздними осложнениями. По данным федерального регистра сахарного диабета, за период с 2006 по 2010 г. (к уровню 2005 г.) в Воронежской области отмечается снижение количе-

ства осложнений сахарного диабета до 29,1%. При этом есть увеличение процента ранних осложнений на фоне снижения доли поздних. Так, например, ранних форм диабетической ретинопатии стало больше на 17,8%, но в то же время зафиксировано вдвое меньше случаев слепоты как исхода поздних форм диабетической ретинопатии.



Одна из эффективных форм привлечения больных к активному участию в лечении их недуга – занятия в «Школах диабета». В прошлом году такое обучение прошли 788 пациентов с сахарным диабетом.

та. Та же закономерность наблюдается применительно к диабетической нефропатии: в статистике ранних форм отмечается прибавка на 4%, а случаев хронической

почечной недостаточности как исхода поздних форм диабетической нефропатии стало меньше на 3,3%.

Случаев развития начальных форм диабетической нейропатии диагностируется на 17,9% больше, зато общее количество ампутаций нижних конечностей вследствие сахарного диабета снизилось на 23,6%. В пять раз уменьшилось количество диабетических ком, смертность от них сократилась на 16%. Во всех возрастных группах к 2010 г. уменьшилась распространенность диабетической катаракты (у детей в 5 раз, у подростков на 1,43%, у взрослых на 61,08%). Заметно увеличилось выявление диабетической полинейропатии (у детей в 2,87 раза, у подростков в 2,5 раза, у взрослых на 10,66%). В 2,1 раза снизилась распространенность синдрома «диабетическая стопа», в 3 раза – макроангиопатии нижних конечностей, на 32,7% – стенокардии. И только распространенность артериальной гипертензии незначительно увеличилась у взрослых и существенно – у детей и подростков. Вот так в цифрах выглядят результаты нашей работы.

На мой взгляд, эта статистика свидетельствует об активизации работы наших врачей-эндокринологов по раннему выявлению осложнений сахарного диа-

эндокринология



Таблица 1. Динамика выявления пациентов с ранними формами нарушения углеводного обмена в г. Воронеж.

Год	Количество больных с НГН	Выявлено впервые	Количество больных с НТГ	Выявлено впервые
2005	931	286	1788	296
2006	942	397	3702	598
2007	1546	812	4336	728
2008	5326	4338	7501	2863
2009	5059	2067	5080	1207
2010	6489	1570	6071	1451

бета и их своевременному и адекватному лечению.

– Вы проводите сравнительный анализ региональных показателей относительно общероссийской и мировой статистики по эндокринным заболеваниям?

– Безусловно, нас интересует эффективность работы наших коллег в России и за рубежом. Не без гордости могу отметить: наши

гистра больных сахарным диабетом, в Воронежской области смертность больных сахарным диабетом от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности в общей структуре смертности составляет около 60%, что сопоставимо с данными по РФ и с мировой статистикой. Смертность от инсульта у нас 16,97% – это совпадает с данными статистики РФ, хотя и превышает таковую в мире (17 и 12%



С 2008 г. в Воронежском областном диабетологическом центре работает кабинет офтальмолога для лечения диабетической ретинопатии. В январе 2011 г. здесь появился диодный лазер для фотокоагуляции сетчатки, предназначенный для лечения поздних диабетических осложнений глаз.

показатели на этом фоне выглядят достойно. Скажем, основной причиной смертности больных сахарным диабетом 2 типа является поражение сердечно-сосудистой системы – инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт. По данным Государственного ре-

соответственно). Смертность от хронической почечной недостаточности в нашей области равняется 1,3% – это ниже российской и мировой статистики (3 и 1,5% соответственно). Смертность от диабетической комы в прошлом году в Воронежской области зафиксиро-

рована на уровне 0,09%. В России этот показатель составляет 5%, а в мире – 4% (по отчетам ВОЗ за тот же период).

– Как идет процесс разработки и внедрения профилактических программ, направленных на раннюю диагностику, в том числе сахарного диабета?

– Учитывая, что сахарный диабет 2 типа в настоящее время является неизлечимым заболеванием и тяжелым экономическим бременем для любого государства и семьи, изыскание путей профилактики становится крайне актуальным. Ежегодно у 5–10% лиц с нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ) развивается сахарный диабет 2 типа, за пятилетие эта цифра вырастает до 20–34%. Гликемия натощак более 5,6 ммоль/л в сочетании с НТГ повышает риск развития сахарного диабета до 65%. Как показали эпидемиологические исследования, даже на стадии НТГ частота развития ишемической болезни сердца в 2 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наступает в 1,5 раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. С 2002 г. эндокринологами города Воронежа регистрируются больные с нарушенной гликемией натощак (НГН), которые имеют высокий риск развития сахарного диабета. В районах области до 2007 г. эту патологию не регистрировали*.

Первым шагом в лечении ранних нарушений углеводного обмена являются мероприятия по изменению образа жизни. Они направлены на повышение уровня физической активности, снижение массы тела, изменение пищевого поведения. В частности, все беременные женщины области консультируются эндокринологом, им определяется уровень гликемии. Женщинам, у которых беременность возникает на фоне сахарного диабета, уделяется особое внимание. Беременность в этих случаях ведется под строгим контролем врачей и са-

* См. табл. 1



моконтролем со стороны будущей мамы. Воронежские диabetологи с 2003 г. активно участвуют в клинических исследованиях, направленных на использование новейших сахароснижающих препаратов, позволяющих добиться компенсации углеводного обмена.

– Как в Воронежской области работает программа «Школа диабета»?

– Мы исходим из того, что обучение больных в «Школе диабета» – это реальная профилактика острых и отдаленных осложнений сахарного диабета, что, в свою очередь, приводит к сокращению госпитализаций и тем самым уменьшает материальные затраты, связанные с лечением в стационаре. Если пять лет назад в Воронежской области было 42 «Школы сахарного диабета», то сегодня их уже 56. Главным образом, новые школы открылись в городских и районных поликлиниках.

В областном диabetологическом центре функционирует областная «Школа диабета» по обучению пациентов, больных сахарным диабетом, здоровому образу жизни. Кроме того, она выполняет организационную, методическую и обучающую функции для все других подобных школ. Областная «Школа диабета» оснащена глюкометром, тест-полосками для определения сахара крови, глюкозы мочи и микроальбуминурии, таблицей замены хлебных единиц, набором плакатов и карточек для проведения занятий, макетами и образцами продуктов питания. Программа преподавания здесь универсальна, она ориентирована на людей со средним образовательным уровнем, включает в себя необходимый минимум информации. При этом каждый курсант имеет возможность получить дополнительные сведения, овладеть какими-либо навыками (например, пользования глюкометром). Принципы обучения строятся на доступном изложении при активном участии больного в обучении. Все рекомендации направлены не на жесткое ограничение привычек и образа жизни больного, а на по-

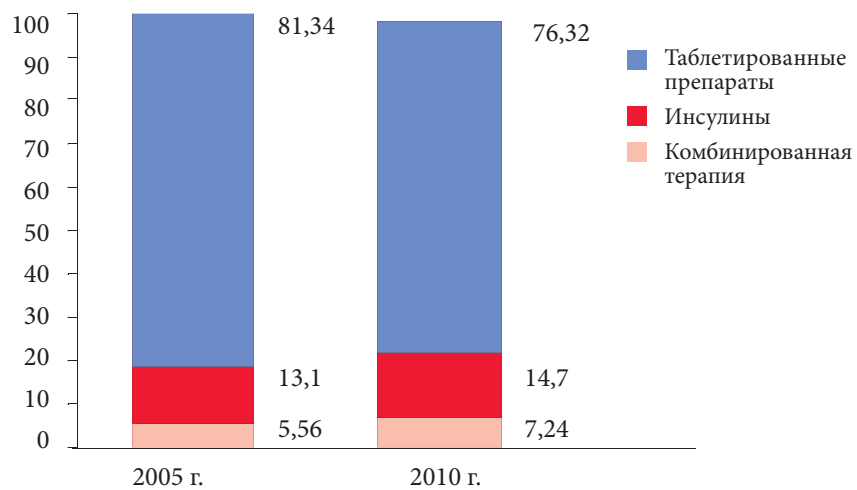


Рис. 1. Лечение больных СД 2 типа в Воронежской области (2005 г. и 2010 г.).

иск путей к максимальной независимости от заболевания при хорошем качестве лечения.

Совместно с отделом АСУ ГУЗ «ВОККДЦ» разработана и внедрена программа по компьютерному обеспечению работы «Школы диабета». Сведения о пациентах, проходящих обучение в ДБЦ, регистрируются в специально разработанной программе. Формируются ежемесячные и ежеквартальные отчеты, которые позволяют дать качественную и количественную характеристику подготовки пациентов. За 2010 г. в «Школах диабета» прошли обучение 788 пациентов с сахарным диабетом; в 19 циклах «школы одного дня» базовые знания получили еще 452 человека.

– **Администрацией Воронежской области принята программа «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера на 2007–2011 гг.», в которую включена и подпрограмма «Сахарный диабет». Как она реализуется?**

– Областная целевая программа действительно работает, и довольно успешно. Мы добились включения в нее подпрограммы по сахарному диабету, направленной на совершенствование мер профилактики осложнений и увеличение средней продолжительности жизни у больных сахарным диабетом. В рамках первого программного мероприятия «Про-

филактика сахарного диабета» в 2007–2008 г. были подготовлены и вышли в эфир шесть передач, посвященных проблемам этого заболевания, осуществлена закупка методических материалов для оснащения «Школ сахарного диабета» и препаратов для предотвращения развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета.

В рамках реализации второго программного мероприятия подпрограммы «Обеспечение лекарственными препаратами и средствами контроля сахарного диабета» с 2007 по 2010 гг. были закуплены инсулины, таблетированные сахароснижающие препараты, средства самоконтроля, инсулиновые шприцы, наборы для определения гликированного гемоглобина, что позволило обеспечить лекарственными препаратами пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом и пациентов с сахарным диабетом 2 типа при их переводе с диетотерапии на медикаментозную терапию и при инициации инсулинотерапии**.

– **Программа рассчитана на пять лет. Четыре года работы уже позади. Какой достигнут результат?**

– Итогом реализации мероприятий подпрограммы «Сахарный диабет» областной целевой про-

** См. рис. 1.



граммы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» в 2007–2010 гг. стало снижение доли осложнений при сахарном диабете с 32 до 29,1%, увеличение средней продолжительности жизни больных сахар-

ведется лечение поздних и профилактика ранних осложнений этого заболевания.

– Кто координирует работу?

– Ведущим учреждением диабетологической службы Воро-

нужской области является областная диабетологическая служба, занимающийся ведением «Автоматизированного регистра больных СД» в рамках федеральной программы на территории области, внедрением новых методов диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета и его осложнений, контролем подготовки кадров, а также обучением врачей и среднего медицинского персонала навыкам проведения занятий в «Школах диабета».

В целях определения потребности для обеспечения лекарственными препаратами больных сахарным диабетом в Воронежской области создан реестр больных сахарным диабетом. Он предназначен для определения расчетной потребности в инсулине и таблетированных сахароснижающих препаратах на основании учета персональных доз по всем категориям пациентов. Такой реестр ведется каждым из ЛПУ Воронежской области по территориальному признаку и вне зависимости от ведомственной принадлежности пациентов, проживающих на его территории.

Кроме того, в областном Диабетологическом центре ведется научно-исследовательская работа по проблемам СД.

– Достаточна ли техническая оснащенность эндокринологической службы в Воронежской области?

– Сегодня, когда в России создана надежная лекарственная база, а наши пациенты достаточно обучены и мотивированы, мы должны вплотную заняться предотвращением развития и прогрессирования грозных осложнений сахарного диабета. Для решения этой задачи в настоящее время идет оснащение диабетологических центров самым современным оборудованием в рамках реализации подпрограммы «Сахарный диабет», входящей в федеральную программу по борьбе с заболеваниями социально значимого характера.

В 2008 г. Воронежским областным диабетологическим центром введен в эксплуатацию кабинет офтальмолога для лечения диабе-



Оборудование кабинета диабетической стопы помогает врачу не только диагностировать степень поражения сосудов и нервов при сахарном диабете, но и проводить необходимые лечебные мероприятия.

ном диабетом 1 типа у мужчин с 52,7 до 54,5 лет и у женщин с 56,6 до 58,4 лет, а при сахарном диабете 2 типа – у мужчин с 69,0 до 71,2 лет, а у женщин – с 71,4 до 73,1 лет.

– Как организована система диабетологической службы в области?

– Структура диабетологической службы Воронежской области представлена сетью эндокринологических кабинетов в поликлиниках города и области, областным диабетологическим центром, эндокринологическим отделением ОКБ № 1 на 40 коек и детским эндокринологическим отделением на базе детской ОКБ на 60 коек. Кроме того, в самом Воронеже работают эндокринологические отделения городской клинической больницы № 10 и городской клинической больницы № 7 по 60 коек, а в больнице № 8 и в больнице скорой медицинской помощи есть врачи-консультанты по вопросам эндокринологии. На базе всех этих структур параллельно с лечением и профилактикой самого диабета

неужской области является областной диабетологический центр, созданный на базе Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра. В его функции входит прежде всего оказание высококвалифицированной специализированной помощи больным сахарным диабетом. Врачи, ведущие консультативный прием, имеют первую и высшую врачебные категории, трое из них – кандидаты медицинских наук. Консультативный прием в диабетологическом центре ведется по семи специальностям: эндокринолог, невролог, нефролог, офтальмолог, психотерапевт, сосудистый хирург и травматолог-ортопед. Здесь же проводится обучение больных сахарным диабетом самоконтролю глюкозы крови, рациональному питанию, применению сахароснижающих препаратов, профилактике осложнений.

Важным направлением в деятельности диабетологического центра стала организационно-методическая работа. В его струк-



тической ретинопатии. Мы получили его за счет средств федерального бюджета по федеральной целевой программе «Сахарный диабет». Благодаря поддержке в рамках этой же программы в начале 2011 г. у нас начал работать диодный лазер для фотокоагуляции сетчатки, предназначенный для лечения поздних диабетических осложнений глаз, а также кабинет диабетической стопы, оборудование которого позволит врачу диагностировать степень поражения сосудов и нервов при сахарном диабете и проводить необходимые лечебные мероприятия.

В обследовании больных СД используются возможности детского отделения, отделения функциональной диагностики, лаборатории генетики и биохимии и других отделов ГУЗ «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр». Наличие такой специализированной клинической базы позволяет не только оказывать высококвалифицированную медицинскую помощь, но и осуществлять разработку и внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения больных сахарным диабетом.

– В сентябре 2010 г. на базе ГУЗ «ВОККДЦ» в рамках исполнения мероприятий федеральной целевой программы по сахарному диабету работал лечебно-диагностический модуль ФГУ Эндокринологического научно-го центра для изучения динамики развития диабетологической помощи в Воронежской области.

– Этот модуль называют еще просто «Диамобиль». Он имеет длину 14 метров при ширине 3 метра и размещается на платформе крупногабаритного грузового автомобиля. Внутри модуля – оснащенные современным оборудованием лаборатория и четыре кабинета: офтальмолога, нефролога, функциональной диагностики и кабинета диабетической стопы. Диагностика осложнений сахарного диабета на ранних этапах занимает всего два-три часа, в день обследование проходят 30–35 человек.

Отбор пациентов для комплексного осмотра проводился методом случайной выборки, которая включала в себя 600 пациентов с сахарным диабетом (296 – с сахарным диабетом 1 типа и 304 – с сахарным диабетом 2 типа), из них 76 детей и 55 подростков. Половина обследуемых проживают в районах Воронежской области, еще столько же – жители областного центра.

– Как проходило обследование населения?

– Программа обследования «Диамобиль» включала опрос больного по специальной карте, физикальное обследование, изучение состояния органов зрения, сердечно-сосудистой системы, почек, нижних конечностей. Тип диабета идентифицировал-

– Какие выводы можно сделать по итогам этой сентябрьской акции?

– Мы проанализировали полученные по программе «Диамобиль» данные. Прежде всего, выяснилось, что контроль компенсации СД по уровню гликированного HbA1c в последнее время в Воронежской области проводится в значительно большем, но все еще недостаточном объеме, особенно у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа. Что касается лечебных мероприятий, мы получили подтверждение, что обеспечение больных инсулином у нас соответствует потребности в нем, используется только человеческий генно-инженерный инсулин. При этом следует отметить, что применение аналогов человеческого инсулина у больных



Консультации нефролога необходимы больным сахарным диабетом для своевременного предупреждения возможных осложнений.

ся по наличию антител к структурам бета-клеток поджелудочной железы, уровню инсулина и С-пептида, ассоциированных с типом диабета генетических маркеров. Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню HbA1c, функция почек – по уровню креатинина, мочевины в крови, наличию микроальбуминурии и протеинурии; липидного обмена – по уровню общего холестерина и триглицеридов.

СД 2 типа не превышает 3,36%. В целом по результатам работы лечебно-диагностического модуля ФГУ Эндокринологического научно-го центра его специалисты сделали заключение, что динамика эффективности лечебно-профилактической помощи в Воронежской области оценивается как положительная и отражает степень применения современных технологий диагностики и лечения сахарного диабета. ☺

Эндокринология



Препарат Диабетон МВ 60 мг теперь и в отечественной клинической практике

О начале применения в российской клинической практике препарата Диабетон МВ 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением сообщила Российская ассоциация эндокринологов.

Хорошо известный препарат Диабетон МВ 30 мг успешно применяется в России и в мире для лечения больных с сахарным диабетом 2 типа с 2000 г.

Его эффективность и безопасность подтверждена в крупномасштабном исследовании ADVANCE с участием российских центров:

- высокая эффективность (снижение HbA1c < 6,5%);
- безопасность в отношении гипогликемий;
- снижение основных осложнений сахарного диабета 2 типа: диабетической нефропатии на 21% (p = 0,001), тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12% (p = 0,06).

Данные результаты достигнуты благодаря независимым сосудистым свойствам Диабетона МВ и использованию в большинстве случаев максимально

эффективной дозы 120 мг в день.

Доказанная эффективность и безопасность Диабетона МВ 30 мг послужила основанием для его широкого применения в клинической практике, включения в российские и международные рекомендации и стандарты оказания помощи больным с сахарным диабетом 2 типа.

Для улучшения контроля диабета, преимущества которого доказаны результатами исследования ADVANCE, создан новый Диабетон МВ 60 мг в одной таблетке.

Выгодные отличия Диабетона МВ 60 мг по сравнению с его предшественником заключаются в уменьшении числа таблеток на прием, улучшении приверженности больных.

Сохраняя преимущества таблетки с модифицированным высвобождением (24-часовой контроль гликемии, низкий риск гипогликемий, однократный суточ-

ный прием), новый Диабетон МВ 60 мг обеспечивает дополнительную эффективность за счет простоты достижения максимально эффективной дозы 120 мг, то есть всего 2 таблетки за один прием.

Важно, что таблетка Диабетона МВ 60 мг является делимой, таким образом сохраняется весь спектр дозировок от 30 до 120 мг.

Диабетон МВ 60 мг производится в России на производственно-процессинговом комплексе «Сердикс» компании «Сервье»! Это делает препарат более доступным для пациентов и позволяет избежать повышения цены.

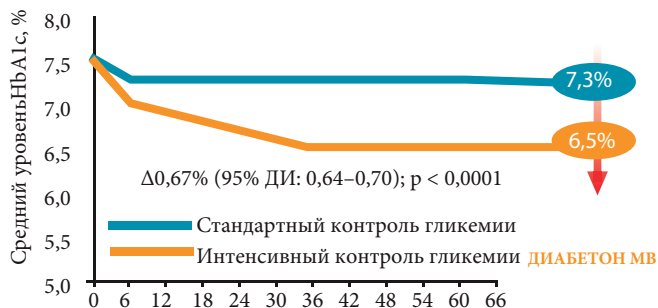
Учитывая доказанные клинические и экономические преимущества нового Диабетона МВ 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением для больных сахарным диабетом 2 типа, Российская ассоциация эндокринологов рекомендует широкое внедрение нового Диабетона МВ 60 мг в клиническую практику. Это позволит пациентам с сахарным диабетом 2 типа своевременно получить все преимущества инновационной и высокоэффективной сахароснижающей терапии.

Источник:

Российская ассоциация эндокринологов

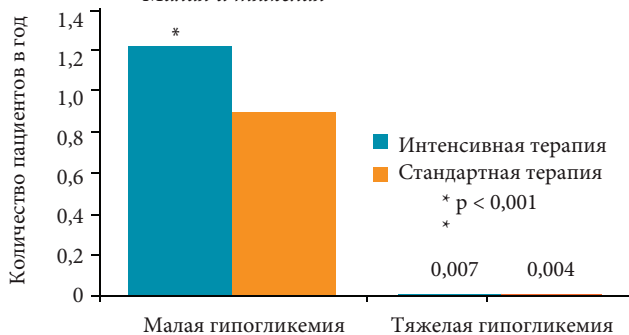
ADVANCE

Снижение HbA1c



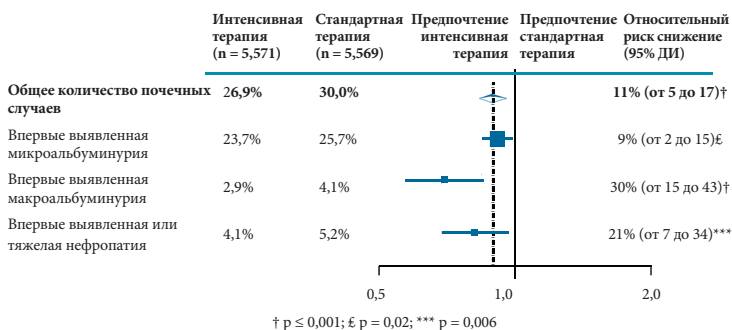
Частота развития гипогликемии

Малая и тяжелая



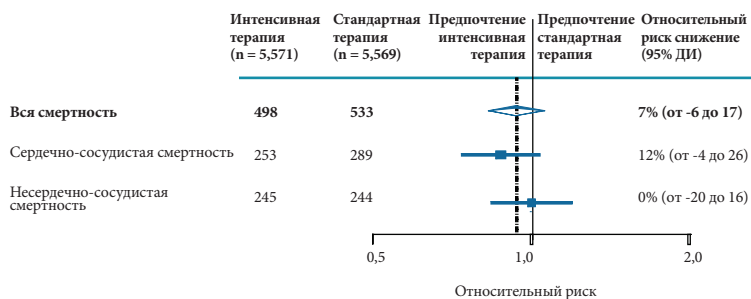
Почечные осложнения

Количество пациентов с почечными случаями



Смертность

Количество умерших пациентов





Тяжесть нефропатии и ретинопатии ассоциирована с уровнем альбумина плазмы

Японские исследователи продемонстрировали достоверную ассоциацию тяжести ретинопатии и нефропатии с уровнем альбумина плазмы у пациентов с СД 2 типа.

У 130 пациентов с СД 2 типа оценили наличие диабетических осложнений. У 83 пациентов ретинопатии не было, у 26 пациентов была простая ретинопатия и у 21 – пролиферативная ретинопатия. Результаты регрессионного анализа показали, что уровень альбумина плазмы независимо

ассоциировался с пролиферативной ретинопатией и протеинурией. Была выявлена достоверная ассоциация уровня альбумина плазмы с показателями, отражающими наличие диабетической нефропатии.

Источник: *Cardiosite.ru*



Гестационный диабет имеет тенденцию возвращаться при последующих беременностях

Согласно результатам популяционного ретроспективного когортного исследования, женщины с историей гестационного сахарного диабета имеют повышенный риск рецидивов при последующих беременностях, сообщают американские ученые в онлайн-выпуске «American Journal of Obstetrics & Gynecology».

Как сказал ведущий автор Дариос Гетахан (Darios Getahun) (Kaiser Permanente Southern California Department of Research & Evaluation in Pasadena), из-за молчаливой природы гестационного диабета важно как можно раньше идентифицировать тех, кто находится в группе риска и тщательно наблюдать во время беременности. Цель проведенного исследования состояла в том, чтобы определить риск рецидива гестационного сахарного диабета при последующей беременности и оценить влияние расы или этнической принадлежности на риск повторного заболевания. В исследовании использовались отчеты «Kaiser Permanente Southern California» (1991–2008). Среди 65 132 женщин с 2 беременностями и единственным плодом и 13 096 женщин с 3 бере-

менностями и единственным плодом, частота рецидива была оценена стандартизированными отношениями шансов. При второй беременности риск для гестационного сахарного диабета составлял 41,3% среди женщин с предыдущим гестационным сахарным диабетом, против 4,2% у женщин без предшествующего гестационного сахарного диабета (отношение шансов 13,2). У женщин с гестационным сахарным диабетом при обеих предшествующих беременностях был более высокий риск повторения гестационного сахарного диабета при третьей беременности (отношение шансов 25,9). Риски для повторения были выше у испаноговорящих женщин и женщин азиатского/тихоокеанского региона.

Источник: *Abbottgrowth.ru*

Искусственная поджелудочная железа поможет беременным женщинам с диабетом

Искусственная поджелудочная железа, пересаженная беременным женщинам с диабетом, способна кардинальным образом изменить жизнь матерей и улучшить состояние их детей, показало революционное изыскание, сообщает ВВС. Не секрет, что гормональные изменения во время беременности плюс диабет затрудняют регулирование уровня сахара. А вот искусственная поджелудочная могла бы держать сахар в пределах нормы.

Итак, люди с диабетом 1 типа не способны контролировать уровень сахара в крови, так как их поджелудочная железа перестает вырабатывать инсулин. Данное смертельное заболевание можно сдерживать только с помощью инъекций инсулина. Но во время беременности их делать довольно затруднительно.

Сотрудники Медицинской исследовательской лаборатории в Кембридже в рамках эксперимента пересадили 10 женщинам искусственную поджелудочную железу. Сенсор в железе постоянно отслеживает уровень сахара, передавая эту информацию на компьютер, который потом уже отправляет инсулиновой помпе сигнал, говоря, сколько гормона надо впрыснуть. Таким образом можно поддерживать нормальный уровень сахара.

Доктор Хелен Мерфи из Кембриджского университета констатирует: половина из всех детей, рожденных у матерей с диабетом 1 типа, имеют лишний вес или страдают ожирением, ведь в крови содержится слишком много сахара. Не исключены врожденные пороки развития, мертворожденность, досрочные роды.

В свою очередь, беременность представляет опасность и для матери, чей сахар может оказаться на очень низком уровне. Согласно подсчетам, у беременных женщин с диабетом 10 часов в день отмечается уровень сахара, не соответствующий норме.

Источник: *Medicine.newsru.com*



«Мужское» поведение головного мозга обеспечивается не тестостероном, а эстрогенами

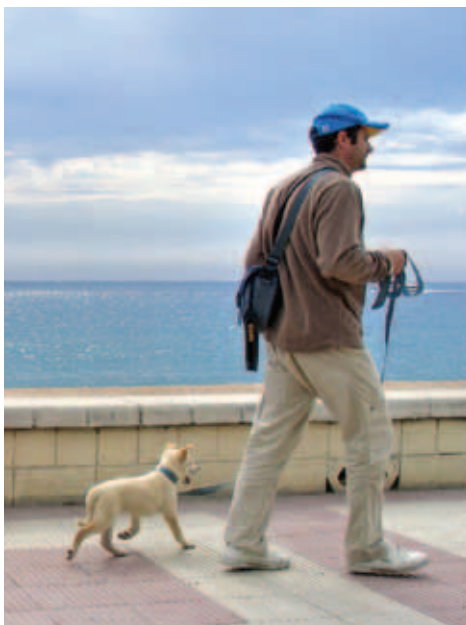
Исследование, опубликованное в журнале *Neuron*, продемонстрировало, что прямое действие мужского гормона тестостерона не является необходимым для маскулинизации головного мозга и формирования мужского поведения.

Считается, что тестостерон и эстрогены играют ключевую роль в организации и активации гендер-специфических моделей поведения у животных, размножающихся половым путем. Тестостерон вырабатывается в тестикулах и напрямую активирует андрогеновый рецептор в

клетках-мишенях, таких как, например, мышцы. Эстрогены вырабатываются яичниками в женском организме, а также обнаруживаются в малых концентрациях у мужских особей большинства видов. Однако циркулирующий тестостерон в мужском организме может преобразовываться

в эстрогены в головном мозге, и именно эти «тестостерон-преобразованные» эстрогены контролируют многие аспекты мужского поведения. В заключение исследователи отметили, что их данные, а также результаты предыдущих работ подтверждают данную модель контроля паттернов мужского поведения, в которой эстрогены «маскулинизируют» нервные пути, ответственные за спаривание, борьбу, метку территории, а сигналы, генерирующие типичные мужские модели поведения, обеспечиваются как тестостероном, так и эстрогенами.

Источник: Abbottgrowth.ru



Прогулки снижают риск сахарного диабета

По данным исследования, опубликованным в «Британском медицинском журнале» (*British Medical Journal*), ежедневные прогулки не только помогают избавиться от лишнего веса, но и снижают риск развития сахарного диабета 2 типа.

Важность регулярной физической активности для снижения индекса массы тела (ИМТ) и уменьшения инсулинорезистентности показана в исследованиях не раз, но настоящая работа впервые продемонстрировала долговременные преимущества ходьбы для здоровья. Ученые из Педиатрического исследовательского института им. Мердока в Австралии обследовали 592 взрослых человека среднего возраста. Всем участникам было предложено заполнить опросники, касающиеся питания и образа жизни. Каждому участнику исследователи выда-

ли пedometer – прибор, измеряющий количество шагов, сделанных испытуемым в течение дня. Исследование продлилось 5 лет. Выяснилось, что у тех участников, которые проходили в день больше, был ниже ИМТ, меньше соотношение окружности талии и окружности бедер и выше чувствительность к инсулину. «Эти данные служат подтверждением тому, что регулярные прогулки и высокая физическая активность полезны людям среднего возраста независимо от прочих факторов», – делают вывод ученые.

Источник: Abbottgrowth.ru

Дефицит витамина D способствует метаболическому синдрому в пожилом возрасте

Нехватка витамина D служит фактором риска развития метаболического синдрома в пожилом возрасте, обнаружили нидерландские врачи.

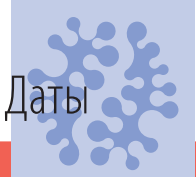
Исследование VU University Medical Center в Амстердаме состояло из репрезентативной выборки 1 300 мужчин и женщин в возрасте от 65 лет и старше. Почти 37% человек имели метаболический синдром, характеризующийся повышенным давлением, ожирением, аномальными профилями холестерина и повышенным содержанием сахара в крови. Дефицит витамина D увеличивал вероятность развития метаболических рас-

стройств одинаково для пожилых женщин и мужчин, особенно при наличии двух факторов риска: низких концентраций «хорошего» холестерина в организме и большей окружностью талии. Пожилые люди наиболее часто имеют недостаточный уровень витамина D в силу процессов старения и редкого пребывания на солнце. Как утверждают клиницисты, дефицит этого важного вещества широко распространен и среди жителей Нидер-



ландов. Многие люди с метаболическими нарушениями подвержены риску развития диабета и сердечных заболеваний.

Источник: Ami-tass.ru



Антагонист рилизинг-фактора гормона роста увеличивает продолжительность жизни

Химическое соединение, обладающее противоположным по отношению к гормону роста действием, может обратить вспять некоторые признаки старения.

Такой вывод следует из исследования, проведенного группой ученых из Университета Сент-Луиса (Saint Louis University) и Вашингтонского университета (University of Washington).

Исследование опубликовано в Интернет-издании журнала Proceedings of the National Academy of Sciences. «Открытие имеет большое значение, так как люди иногда принимают гормон роста, полагая, что он станет для них источником молодости, – говорит соавтор статьи доктор медицины Джон Морли (John E. Morley), директор отделения гериатрической медицины и эндокринологии Школы медицины Университета Сент-Луиса (Saint Louis University). – Полученные нами результаты явно свидетельствуют, что для людей среднего и пожилого возраста гормон роста может быть опасен».

Ученые изучили соединение MZ-5-156, являющееся антагонистом рилизинг-фактора гормона роста (growth hormone-releasing hormone, GHRH). Исследование проводилось на модели мышей SAMP8 – инженерном штамме, разработанном для изучения

процессов старения. Для таких мышей характерны развивающиеся с возрастом когнитивные нарушения и более короткая продолжительность жизни.

Ученые установили, что MZ-5-156 оказывает положительный эффект на последствия оксидативного стресса, улучшая восприятие, увеличивает продолжительность жизни и активность теломеразы (фермента, защищающего ДНК), снижая при этом опухолевую активность. Важно, что при значительном увеличении средней продолжительности жизни никакого увеличения максимальной продолжительности жизни у таких мышей отмечено не было.

Ведущий автор статьи, доктор медицины Вильям Бэнкс (William A. Banks), профессор Школы медицины Вашингтонского университета (University of Washington) в Сиэтле считает, что результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что антагонисты рилизинг-фактора гормона роста оказывают положительное влияние на процесс старения.

Источник: www.lifesciencetoday.ru

Сахарный диабет 2 типа вызван амилоидным белком

Узнав, как дефектный белок приводит к развитию СД 2 типа, можно исправить его и избежать развития болезни, уверены ученые.

Они выяснили, что наличие амилоидного белка способно запустить цепную реакцию, которая разрушит жизненно важные клетки, вырабатывающие инсулин. Исследователи под руководством доктора Эрика Хьюитта из Университета Лидз надеются повлиять на этот процесс, сообщают ВВС. Инсулин производится в бета-клетках в поджелудочной железе. Некоторое время назад ученые заметили отложения амилоидного белка в тканях поджелудочной железы у людей, болеющих СД 2 типа. Тогда исследователи подумали, что амилоид, возможно, отравляет клетки на-

прямую. Однако последнее изыскание подкорректировало данную версию. Оказалось, что тип иммунных клеток под названием макрофаги, в нормальном состоянии избавляющий клетки от остаточных и инородных веществ, при поглощении амилоида реагируют ненормально. Это запускает активность в других клетках – так называемых «злых макрофагах», которые в ответ на это высвобождают белки, приводящие к воспалению. Далее воспаление разрушает жизненно важные клетки, а способность вырабатывать инсулин падает.

Источник: Medicine.newsru.com



Миндаль предупреждает развитие диабета

Включение миндаля в рацион поможет предотвратить развитие диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Как пишет The Independent, это свойство миндаля подтверждено результатами последнего исследования, опубликованными в журнале Journal of the American College of Nutrition. Итак, миндаль улучшает показатели чувствительности к инсулину и понижает уровень холестерина у людей с предиабетом. Данное утверждение было проверено в ходе эксперимента, проведенного в Медицинском университете Нью-Джерси, в котором приняли участие 65 человек. У 48 женщин и 17 мужчин диабет пока еще не дал о себе знать в полную силу, однако показатели уже тревожили специалистов. Средний возраст участников составил 55 лет. Добровольцев разбили на группы. Одной группе ученые давали миндаль, и именно у этой группы участников вскоре было отмечено значительное улучшение самочувствия. Скорее всего, причина позитивных результатов скрывается в составе ореха. Известно, что в миндале нет холестерина, а по сравнению с остальными орехами у него самые высокие показатели клетчатки, магния, белка, калия, меди и витамина Е.

Источник: Medicine.newsru.com



ФГУ ЭНЦ,
Москва

Нужен ли контроль гликемии при сахарном диабете: «за» и «против»

Д. м. н., проф. О.М. СМИРНОВА

В изучении патогенеза сахарного диабета (СД) в последние годы достигнуты важные результаты, позволяющие объяснить как прогрессирование самого заболевания и его осложнений, так и ухудшение течения любых сопутствующих патологий. На данный момент накоплен огромный опыт эффективного лечения СД. Как результат, в краткосрочной и долгосрочной перспективе следует ожидать значительного улучшения качества жизни пациентов с этим заболеванием.

В то же время справедливо утверждение проф. Пьера Лефевра (Pierre Lefèbvre): мы можем лечить сахарный диабет, но не умеем его излечивать. Дело в том, что оптимальное лечение, увы, доступно не большинству больных, а лишь немногим. Причина заключается не только в большом объеме и сложности доказательной базы, но и в трудности оказания самой диабетологической помощи, отсутствии экономически обоснованного подхода к лечению больных диабетом и общепринятых стандартов клинической практики.

В этой связи одним из путей решения проблемы представляется создание соответствующих руководств и методических указаний.

В последние годы был опубликован целый ряд подобных документов, в том числе международных, национальных и локальных, однако большинство из них не учитывают новейшие строгие методические требования к идентификации и анализу получаемых данных.

В мире принята концепция медицины, основанная на доказательствах. В связи с этим Американская диабетическая ассоциация (АДА, 2009) предложила систему оценки качества научных данных, лежащих в основе клинических рекомендаций, – классификацию уровней доказательности (табл. 1).

Рекомендации, обозначенные в таблице 1 как А, В или С, зависят от качества доказательности.

Мнение экспертов (Е) представляет собой отдельную категорию рекомендаций, когда еще нет убедительных доказательств, полученных в результате клинических исследований, когда клинические исследования могут быть невыполнены или имеются противоречивые доказательства.

В сегодняшней клинической практике актуальными и наиболее дискутируемыми мировой медицинской общественностью являются следующие вопросы. Какие целевые значения показателей гликемии являются безопасными и эффективными с точки зрения предотвращения развития сосудистых осложнений? Какие медикаментозные средства или их комбинации наиболее эффективны и безопасны? Насколько велик риск развития онкологической патологии при СД и какую роль могут играть в этих процессах различные антидиабетические препараты?

В 2008 г. были обнародованы результаты 30-летнего наблюдения за больными с СД 2 в рамках исследования UKPDS (UK prospective diabetes study). Результаты исследования показали: хороший контроль гликемии в первые годы заболевания действенен и через многие годы. Установлено, что лица из группы интенсивно-



го контроля имели в итоге и более низкую смертность, и меньшее количество сосудистых осложнений, чем пациенты из группы стандартного контроля.

Важнейшее значение также имели результаты исследования «Многофакторное управление и сердечно-сосудистая заболеваемость у пациентов с СД 2 типа», выполненного в STENO-центре (Копенгаген) и получившего название STENO-2. В рандомизированное, открытое исследование было включено 160 пациентов с микроальбуминурией, с исходным уровнем HbA1c ~ 8,4%. Активное наблюдение (лечение) продолжалось 7,8 лет, затем наблюдение продолжалось еще 5,2 лет (всего 13 лет). Пациенты были разделены на 2 группы – интенсивного и стандартного контроля. Основой интенсивного лечения в 1-й группе был препарат сульфонилмочевины Диабетон МВ. Установлена взаимосвязь интенсивной терапии с низким риском смертности от сердечно-сосудистых причин (относительный риск (ОР) 0,43; 95-процентный доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,94; $p = 0,04$). Установлена взаимосвязь интенсивной терапии с низким риском сердечно-сосудистых эпизодов (ОР 0,41; 95% ДИ 0,25–0,67; $p < 0,001$). В группе интенсивной терапии умерли 24 пациента, а в группе стандартного лечения – 40 (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32–0,89; $p = 0,02$). Только у одного пациента группы интенсивной терапии отмечено прогрессирование нефропатии до хронической почечной недостаточности (ХПН) против 6 пациентов в группе традиционной терапии ($p = 0,04$). Нескольким пациентам потребовалась лазерная фотокоагуляция сетчатки (ЛФК) (ОР 0,45; 95% ДИ 0,21–0,86; $p < 0,02$). Отмечено несколько серьезных побочных эффектов. Главные результаты исследования: обоснование для внедрения многофакторного подхода в лечении СД 2; достижение 50-процентного снижения риска развития макро- и микрососудистых осложнений.

В связи с результатами данных исследований возникли вопро-

Уровень доказательности	Характеристика уровня доказательности
А	<ul style="list-style-type: none"> ■ Четко обоснованные данные контролируемых рандомизированных исследований, выполненных в соответствии со стандартами, с достаточной статистической силой и поддающихся обобщению, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> – данные многоцентровых исследований; – данные крупных метаанализов, учитывающих рейтинг качества анализируемых исследований. ■ Веские неэкспериментальные данные (в соответствии с принципом «все или ничего», разработанным Центром медицины, основанной на доказательствах, Оксфорд). ■ Подтвержденные данные рандомизированных исследований, выполненных в соответствии со стандартами и с достаточной статистической силой, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> – данные исследований, проведенных в одном или более медицинских институтах; – данные метаанализов, учитывающих рейтинг качества анализируемых исследований.
В	<ul style="list-style-type: none"> ■ Подтвержденные данные когортных исследований, выполненных в соответствии со стандартами, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> – данные проспективных когортных исследований или регистров; – данные метаанализов, когортных исследований. ■ Подтвержденные данные исследований «случай – контроль», выполненных в соответствии со стандартами.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ Данные недостаточно контролируемых или неконтролируемых исследований, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> – данные рандомизированных клинических исследований с наличием одного или более крупных либо трех или более мелких методологических нарушений, оказывающих влияние на убедительность результатов; – данные неэкспериментальных исследований с потенциально высокой степенью необъективности (например, исследования по сравнению с данными анамнеза); – данные исследований серии или отдельных клинических случаев. ■ Противоречивые данные с преобладанием данных, подтверждающих рекомендацию.
Е	<ul style="list-style-type: none"> ■ Данные, основанные на консенсусе экспертов и/или клиническом опыте.

сы, которые требовали конкретных и своевременных ответов. Какие преимущества могут быть получены в результате жесткого контроля (более выраженного снижения) АД у пациентов с СД 2 типа, включая нормотензивных больных? Какие преимущества могут быть получены в результате более интенсивного гликемического контроля ($HbA1c < 6,5\%$) в сравнении со стандартным? Какие преимущества могут быть получены

в результате комбинации первых двух?

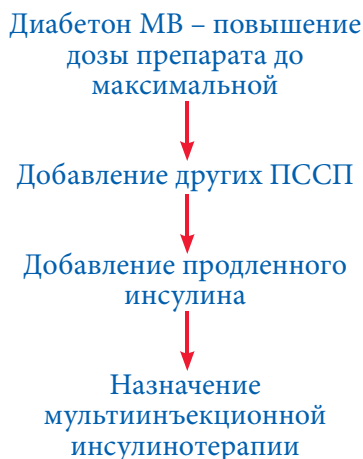
В 2008 г. были завершены три крупнейших многоцентровых исследования: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Цель этих работ – определить влияние различных терапевтических стратегий

Таблица 1.
Уровни доказательности клинических рекомендаций АДА (2009).



на развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных с СД 2 типа с большим стажем диабета. Особый интерес представляют результаты исследования ADVANCE, которое по своему дизайну было наиболее продуманным, безопасным и «гуманным».

В исследовании ADVANCE в группе интенсивного гликемического контроля изучали последовательную стратегию, основанную на применении Диабетона МВ.



Выбор Диабетона МВ в качестве основы интенсивной терапии в исследовании ADVANCE был определен уже известными свойствами данного препарата, а именно: 1) оригинальная молекула и инновационная структура, что делает возможным эффективное 24-часовое действие при одно-

кратном приеме во время завтрака; 2) доказанный эффективный и долгосрочный гликемический контроль; 3) отличная переносимость даже в высоких дозах; 4) антиоксидантные свойства, способность улучшать эндотелиальную функцию, что обеспечивает прямую сосудистую защиту; 5) защищает β -клетки от апоптоза, индуцированного гипергликемией, сохраняя пул β -клеток. Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось 5 лет. Структура сахароснижающей терапии в обеих группах к концу наблюдения представлена в таблице 2.

Через 5 лет наблюдения между группами были достигнуты достоверные различия в уровне контроля гликемии: средние значения HbA1c составили 6,5% против 7,3% в группах интенсивного и стандартного лечения соответственно ($p < 0,001$).

Помимо этого, в группе интенсивного контроля гликемии по сравнению с группой стандартного контроля были достигнуты следующие результаты. Отмечалось достоверное снижение:

- основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p = 0,013$);
- микрососудистых осложнений на 14% ($p = 0,01$);
- уровня микроальбуминурии на 9% ($p = 0,018$);
- уровня макроальбуминурии на 30% ($p < 0,001$);

- развития новых случаев нефропатии и ее прогрессирования на 21% ($p = 0,006$).

В результате сердечно-сосудистая смертность снизилась на 12% ($p = 0,12$).

Выше перечисленные данные исследования ADVANCE конфликтуют с показателями избыточной сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,35; $p = 0,02$) в исследовании ACCORD. Более того, такая высокая частота случаев смертности послужила причиной преждевременного прекращения гипогликемической ветви исследования ACCORD. В нем пациенты в группе интенсивного контроля получали один или несколько стимуляторов секреции инсулина (глимепирид 78,2%, репаглинид 50,2%). Кроме того, недостоверная тенденция к избыточной сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,32; ДИ 0,81–2,14; $p = 0,26$) наблюдалась в исследовании VADT, в котором в качестве препарата из группы ПСМ использовали глимепирид. Отсутствие статистической значимости этого результата, вероятно, может объясняться недостаточной численностью групп пациентов. Таким образом, стратегия интенсивной терапии, основанная на Диабетоне МВ в исследовании ADVANCE, оказалась наиболее перспективной и безопасной.

Полученные результаты, тем не менее, поставили ряд актуальных проблем. Главным является вопрос, какой уровень HbA1c является необходимым и безопасным для предотвращения сосудистых осложнений? Следующий по важности вопрос – какую следует выбирать тактику сахароснижающей терапии?

Таким образом, исходя из вышесказанного, становится понятным, почему необходимо создание четких и понятных рекомендаций по лечению СД 2:

- рекомендации разъясняют имеющиеся доказательства для всех врачей;
- в связи с появлением новых препаратов возможности лечения расширяются;

Таблица 2. Исследование ADVANCE: структура сахароснижающей терапии в группах сравнения к концу наблюдения*.

Сахароснижающие препараты	Группа интенсивного контроля (n = 4828)	Группа стандартного контроля (n = 4741)
Гликлазид МВ (Диабетон МВ)	90%	2%
Другие препараты сульфонилмочевины	2%	57%
Метформин	74%	67%
Глитазоны	17%	11%
Глиниды	1%	3%
Акарбоза	19%	13%
Инсулин	41%	24%

* К концу наблюдения 70% больных получали Диабетон МВ в дозе 120 мг утром перед завтраком. – Прим. авт.



- рекомендации нуждаются в пересмотре по мере появления новых доказательств.

Однако при этом не стоит забывать, что *рекомендации не заменяют клиническое решение при лечении конкретного пациента.*

Согласованный алгоритм оказания медицинской помощи при лечении сахарного диабета 2 типа, созданный группой экспертов Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), был опубликован впервые в августе 2006 г. Этот документ вызвал широкий резонанс и активную критическую дискуссию во всем мире. Учитывая результаты исследований ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS, эксперты ADA совместно с EASD опубликовали новый вариант рекомендаций «Консенсус (Согласованный алгоритм) по ведению гипергликемии при СД 2 (начальная и дополнительная терапия)».

Согласно Консенсусу, эффективным и безопасным следует признать уровень HbA1c < 7%, но при этом необходимо особо подчеркнуть, что целевые значения HbA1c должны быть индивидуализированы.

Сформулированная документом цель лечения:

- у всех больных: уровень HbA1c < 7%;
- у конкретного пациента следует стремиться к снижению уровня HbA1c как можно ближе к норме (< 6%), по возможности избегая значимой гипогликемии;
- указанием к усилению терапии является повышение уровня HbA1c > 7%.

В ряде случаев целесообразно установление менее строгих целевых уровней HbA1c для следующих категорий пациентов:

- пациенты с тяжелой гипогликемией в анамнезе;
- пациенты с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни;
- дети и лица пожилого возраста;
- пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При выборе соответствующего сахароснижающего препарата необходимо учитывать ряд факторов:

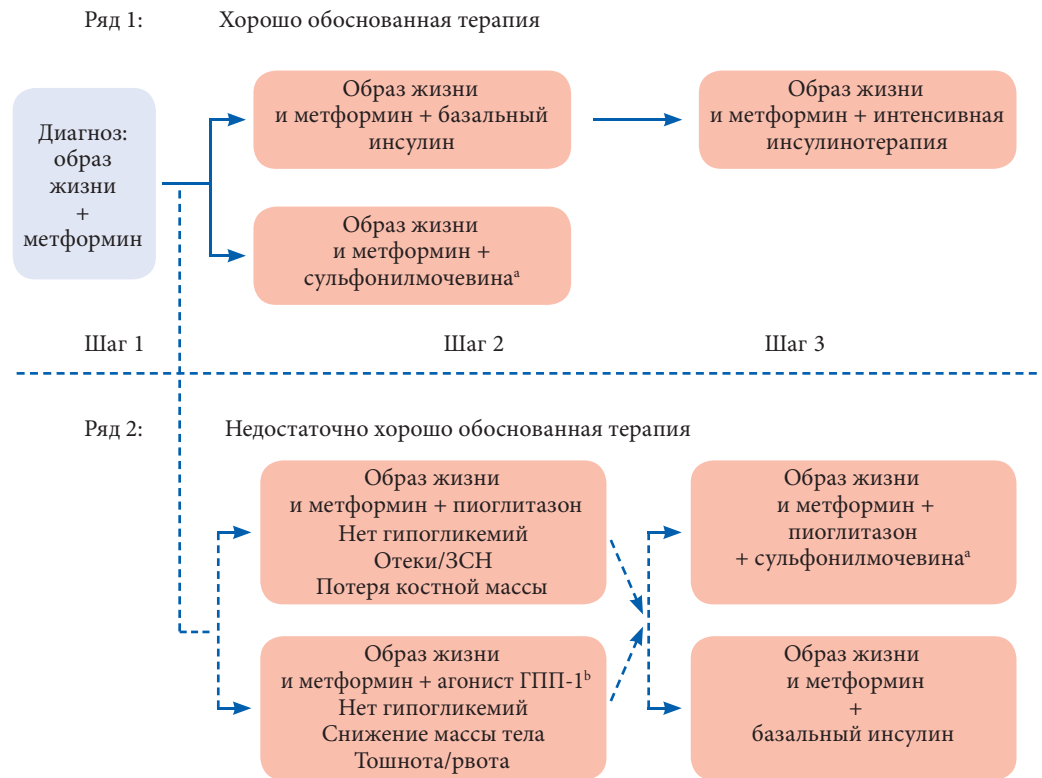
- эффективность в снижении уровня глюкозы крови. При HbA1c ≥ 8,5% рекомендуются классы препаратов с более выраженным и более быстрым гипогликемическим действием; возможно более раннее начало комбинированной терапии;
- экстрагликемические эффекты, которые способны снизить риск развития поздних осложнений: артериальная гипертензия, дислипидемия, индекс массы тела, резистентность к инсулину, способность к секреции инсулина;

- безопасность;
- переносимость;
- простота применения;
- стоимость.

Основополагающими принципами лечения СД 2 в предложенном Согласованном алгоритме ADA/EASD являются следующие:

- раннее медикаментозное вмешательство сразу после установления диагноза;
- активное участие пациента (обучение, самоконтроль глюкозы крови, коррекция лечения);
- сокращение задержек в изменении терапии;
- достижение и поддержание целевых нормальных уровней гликемии;

Усилить вмешательство в образ жизни на каждом визите и контролировать HbA1c каждые 3 мес до достижения уровня HbA1c < 7% и затем – каждые 6 мес. Терапия меняется, если HbA1c > 7%.



^a Производные сульфонилмочевины (не глибенкламид (глибурид) или хлорпропамид).

^b Период клинического применения, недостаточный для уверенности в безопасности.

Рис. 1. Алгоритм по управлению СД 2 типа в соответствии с Согласованным алгоритмом ADA/EASD*.

* 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 of the Study of Diabetes // Diabet. Care. Vol. 31. 2008. № 1. P. 173–175.



- добавление необходимых препаратов;
- быстрый переход на новые режимы лечения во всех ситуациях, когда уровень HbA1c $\geq 7\%$.

Согласованный алгоритм предлагает два варианта (ряда) терапии: хорошо обоснованная терапия и недостаточно хорошо обоснованная терапия (рис. 1).

Первый вариант (хорошо обоснованная терапия) предусматривает последовательное использование хорошо известных и доказанных по эффективности препаратов и схем. Это наиболее изученная, эффективная, а также оптимальная по соотношению затрат и эффективности терапевтическая стратегия достижения целевых уровней гликемии.

Вариант 1 включает в себя ступенчатое и своевременное усиление терапии, борьбу с «клинической инертностью». На каждом визите предусматривается усиле-

дые 6 месяцев. Указанием для активного действия является уровень HbA1c $\geq 7\%$. Изменение вмешательства должно производиться в этих случаях в настолько быстром темпе, насколько это позволяет режим титрования доз препаратов.

Подводя итог самых первых лечебных мероприятий, выполняемых у больных СД 2 в период манифестации заболевания, необходимо особо подчеркнуть, что выбор врача зависит от предписанной схемы лишь отчасти. Главенствующую роль будут играть степень декомпенсации заболевания и состояние пациента. Нередки случаи, когда в дебюте заболевания мы видим не только резкую декомпенсацию СД, но и обострение сопутствующих заболеваний, таких как мочевые инфекции, туберкулез и др. В этих ситуациях необходимо активно снижать уровень гликемии, а метформин может быть противопоказан. В этой связи в конечном итоге выбор всегда остается за врачом.

Выбор второго препарата – препараты сульфонилмочевины или базальный инсулин – будет зависеть (частично) от уровня HbA1c.

Большинство пациентов с впервые диагностированным диабетом 2 типа обычно хорошо отвечают на лечение препаратом сульфонилмочевины. Производные сульфонилмочевины обладают выраженным гипогликемическим действием из-за влияния на секрецию инсулина β -клетками (снижение гликемии до 3%), поэтому главными побочными эффектами являются гипогликемия и прибавка массы тела. Поскольку глибенкламид и хлорпропамид ассоциируются с очень высоким риском гипогликемических реакций, их использование не рекомендуется. Важно отметить, что в новой редакции Согласованного алгоритма ADA/EASD отдается предпочтение производным сульфонилмочевины новой генерации (гликлазид и глимепирид), они на равных конкурируют с инсулинотерапией за позицию первого шага в комбинированной терапии.

У пациентов с HbA1c $> 8,5\%$ предпочтительно назначение базального инсулина.

В том случае если уровень HbA1c $> 8,5\%$ или имеются какие-либо иные показания, следует безотлагательно назначать инсулинотерапию. Главным побочным эффектом инсулинотерапии несомненно является гипогликемия.

Описанный выше алгоритм лечения СД 2 вызвал достаточно бурную и продолжительную дискуссию. Были высказаны различные мнения по срокам начала комбинированной терапии и ее характера. В этом смысле особый интерес представляют результаты исследования ADVANCE, где были применены разнообразные схемы комбинированной терапии, но было доказано, что комбинации разных препаратов с Диабетоном МВ позволяют достичь целевых значений гликемии практически в любых случаях. Известными свойствами Диабетона МВ являются его селективность по отношению только к β -клеткам поджелудочной железы и интактность в отношении рецепторов сульфонилмочевины в кардиомиоцитах и др. Все это делает данный препарат незаменимым при проведении как моно-, так и комбинированной терапии у больных СД 2.

Таким образом, наиболее целесообразным и достаточным для предотвращения развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета следует признать уровень HbA1c равный 7% с оговоркой о необходимости индивидуализации этого критерия для конкретного больного. Выбор начальной и дальнейшей комбинированной терапии не должен быть ориентирован исключительно на конкретный или единственный алгоритм, поскольку в конечном итоге выбор всегда остается за врачом. Темпы достижения компенсации не должны быть слишком быстрыми, но и не могут быть растянуты на годы. Лечение должно быть эффективным, безопасным и удобным для больного, ибо в противном случае желаемый или ожидаемый результат не будет достигнут никогда.

Комбинации разных препаратов с Диабетоном МВ позволяют достичь целевых значений гликемии практически в любых случаях. Известными свойствами Диабетона МВ являются его селективность по отношению только к β -клеткам поджелудочной железы и интактность в отношении рецепторов сульфонилмочевины в кардиомиоцитах и др. Все это делает данный препарат незаменимым при проведении как моно-, так и комбинированной терапии у больных СД 2.

ние мероприятий по изменению образа жизни. Контроль HbA1c проводится каждые 3 месяца, пока его уровень не снизится менее 7% либо не будет как можно более близким к недиабетическому диапазону. Затем этот анализ повторяется как минимум каж-

ДИАБЕТОН® МВ 60

— Новая форма
для эффективного
контроля гликемии



новая делимая таблетка

DIA 30

DIA 30

30 мг



DIA 60

60 мг



→ Простота достижения
максимально эффективной дозы

→ Повышение приверженности
больных к лечению

→ Сохранение всех преимуществ:
• снижение риска осложнений
• низкий риск гипогликемий



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



О рациональном выборе сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН, д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

Сахарный диабет 2 типа (СД 2), распространяясь эпидемическими темпами, по-прежнему остается актуальной проблемой медицины XXI века. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2 [2, 21]. Помимо быстрого роста заболеваемости, острота проблемы СД 2 определяется еще и тяжестью его осложнений. Известно, что при СД 2 риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в 2–5 раз превышает популяционный, и 80% смертельных исходов обусловлены заболеваниями кардиоваскулярной системы [14, 19]. Отметим и другие, не менее тревожные факты: по вине СД каждые 90 минут развивается новый случай слепоты, каждые 60 минут – диабетическая нефропатия, требующая гемодиализа, 19 минут – ампутация нижних конечностей, 12 минут – новый случай инсульта, каждые 19 минут – один сердечный приступ [11].

in Europe – Type 2), различные осложнения имели 59% пациентов с СД 2, причем у 23% было два и у 3% – три осложнения. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология была обнаружена у 43 и 12% пациентов соответственно [11]. Острота проблемы нарастает, поскольку велики и экономические последствия, обусловленные осложнениями СД 2 [12]. Так, присоединение диабетических осложнений в среднем повышает стоимость лечения заболевания в 3–10 раз (табл. 1) [2].

Крупные исследования показали, что ранний интенсивный гликемический контроль снижает риск развития осложнений заболевания [3, 19]. Вместе с тем, на сегодняшний день имеются данные о долгосрочном влиянии раннего метаболического контроля на клинические исходы СД 2. На основании этих наблюдений была предложена концепция «метаболической памяти» [6].

Осознание срочности подбора эффективного и быстро показывающего результат лечения основано в первую очередь на современном понимании патофизиологии СД 2 – непрерывно прогрессирующего заболевания с последовательным ухудшением показателей гликемии, и, что важно, успех любой терапии этого недуга зависит от остаточной функции β -клеток [3, 5, 17]. В развитии СД 2 име-

Н а сегодняшний день остаются нерешенными многие проблемы, в первую очередь связанные с достижением целевого метаболического контроля: в России, как и во многих других странах, 2/3 пациентов с СД 2 не достигают рекомендованных целей терапии [2, 15]. Эффективное лечение гипергликемии – основного фактора развития диабетических осложнений – чрезвычайно важный вопрос, учитывая повсеместное стремительное увеличение числа пациентов с СД, их пре-

ждевременную инвалидизацию и высокую смертность из-за сосудистых осложнений, частоту которых можно существенно сократить за счет достижения гликемии, близкой к нормальному уровню [1, 19].

Принципиально важно, чтобы оптимальный контроль гликемии осуществлялся с дебюта СД 2 и в течение всей жизни пациента, ведь к моменту установления диагноза у половины пациентов выявляются два и более осложнения заболевания [14]. Так, по данным исследования CODE-2 (Cost of Diabetes



Характеристика осложнений СД	Стоимость лечения (руб./год)
СД без осложнений (на инсулинотерапии)	37900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136600
СД + нефропатия (додиализная стадия ХПН)	462500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92200
СД + диабетическая стопа (трофические язвы)	115200
СД + ИБС	157800

Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и лечения одного больного СД в течение одного года (расчет произведен по стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, утвержденным МЗ и СР РФ в 2007 г.).

ют значение два фундаментальных патофизиологических механизма: прогрессирующее нарушение функции β -клеток и инсулинорезистентность различной степени выраженности. При манифестации диабета секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% [7, 17]. В дальнейшем функция β -клеток ухудшается со скоростью примерно 4–6% в год от момента установления диагноза; периферическая чувствительность к инсулину остается относительно сохранной, что определяет необходимость выбора оптимальной терапии на каждом этапе развития заболевания (рис. 1) [13].

Прежде чем перейти к вопросам фармакотерапии СД 2, отметим важность немедикаментозных подходов к лечению заболевания и проведению самоконтроля гликемии, без которых любая фармакотерапия будет недостаточно эффективна, – их необходимо использовать у всех пациентов без исключения. Современные рекомендации по диетотерапии СД 2 содержат следующие принципы: энергетическая ценность пищи, поддерживающая массу тела близкой к идеальной, а в случае избыточного веса – низкокалорийное питание; предусматривается максимальное ограничение или исключение легкоусвояемых и преимущественное потребление сложных углеводов. Рекомендуемое содержание углеводов – 50–60%, белков – 15–20% от общей калорийности суточного рациона; доля жиров в суточном рационе не долж-

на превышать 30%, насыщенные жиры должны составлять не более 1/3 от всего потребляемого жира. Предусматривается включение полиненасыщенных жиров в качестве антиатерогенного средства, также необходимо снижение потребления холестерина (менее 300 мг в день) и повышение употребления продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, сокращение приема алкоголя (менее 30 г в день). Хороший эффект ока-

зывает рациональная физическая нагрузка, безопасная и эффективная, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

В клинической практике с учетом большого количества пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с различными механизмами действия выбор назначаемой фармакотерапии, основанный на научных данных о патофизиологии СД 2, приобретает большое практическое значение [1, 9].

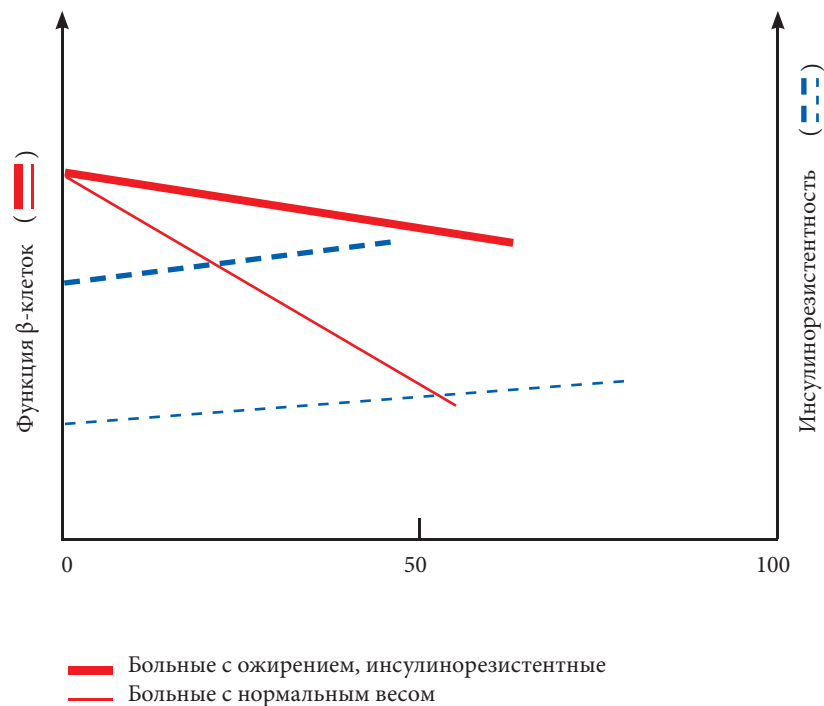


Рис. 1. Прогрессирующее снижение секреторной функции β -клеток при СД 2.



Основой лечения больных СД 2 уже почти 60 лет являются препараты сульфонилмочевины (ПСМ), механизм действия которых детально изучен. В клинической практике они используются с середины 50-х гг. прошлого столетия [15]. Целесообразность использования ПСМ не подлежит сомнению, так как важнейшим патогенетическим звеном СД 2 является секреторный дефект β -клетки [3, 17].

Производные сульфонилмочевины относятся к группе секретогогов, иначе говоря, их механизм действия основан прежде всего на способности стимулировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, особенно в присутствии глюкозы [15]. Наличие в островках Лангерганса функционально активных β -клеток является основой для проявления эффекта ПСМ. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсу-

[4, 9, 18]. После взаимодействия ПСМ с рецептором развивается цепь последовательных событий: закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов, прекращение трансмембранного потока ионов калия и деполяризация мембраны [16]. Последнее событие активирует вольтаж-зависимые кальциевые каналы, запускается механизм вхождения кальция внутрь β -клеток. Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция способствует сокращению внутриклеточных миофибрилл, движению инсулинсодержащих гранул через мембрану β -клеток и собственно секреции инсулина в кровотоки путем экзоцитоза [19]. При низкой концентрации глюкозы в крови и АТФ внутри β -клеток канал транспорта ионов калия открыт, и за счет его функционирования создается мембранный потенциал, который препятствует проникновению внутрь β -клеток ионов кальция, необходимых для движения гранул, содержащих инсулин, через мембрану β -клеток, и секреции гормона в кровотоки. В целом ПСМ активируют физиологический механизм, посредством которого глюкоза стимулирует продукцию инсулина.

При общем механизме действия каждый из производных сульфонилмочевины имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а также дополнительные фармакологические свойства, которые необходимо учитывать при лечении пациентов с СД 2. Основными характеристиками разных ПСМ, имеющими реальное клиническое значение, можно считать следующие: длительность действия, селективность взаимодействия с различными АТФ-зависимыми K^+ -каналами, путь выведения из организма. Важно отметить, что чрезмерная, длительная стимуляция секреции инсулина, вызываемая некоторыми ПСМ, может способствовать преждевременному истощению функциональной активности β -клеток, увеличению риска гипогликемий и прибавке массы тела у пациентов [15]. По этой причине принципиальный подход к выбору того или иного ПСМ основывает-

ся на оценке баланса эффективности, безопасности и доступности для пациента.

Одним из эффективных ПСМ является глимепирид, который характеризуется стопроцентной биодоступностью, быстрой ассоциацией и диссоциацией с сульфонилмочевинным рецептором SURX [1, 8]. Механизм действия глимепирида во многом аналогичен таковому других ПСМ, но вместе с этим он имеет ряд важных преимуществ. Было показано, что, в отличие от других препаратов, глимепирид связывается не с классическим рецептором сульфонилмочевины (мол. масса 140 кД), а с другим белком субъединицы АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клетки с молекулярной массой в 65 кД/SURX [10]. В практическом плане препарат обладает особыми характеристиками фармакологического действия: связывается со специфическим рецептором в 2,5–3 раза быстрее и диссоциирует из комплекса «глимепирид – белок» в 8–9 раз быстрее в сравнении с глибенкламидом, при этом сродство связывания у глимепирида втрое меньше, чем у глибенкламида. Это обеспечивает не только быструю продукцию инсулина во время приема пищи, но и, что принципиально важно, защиту β -клеточного аппарата от преждевременного истощения.

Тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема ПСМ могут быть более длительными и сопровождаться более высокой смертностью, особенно в группе больных СД 2 в пожилом возрасте: к примеру, в исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) гипогликемические состояния были отмечены в течение первого года лечения примерно у трети больных, получавших глибенкламид [19]. У пациентов, получавших длительно действующие ПСМ, была установлена обратная связь между концентрацией глюкозы натощак и в послеобеденные часы [21]. Иначе говоря, неадекватно высокая доза пролонгированных ПСМ в утренние часы обуславливает развитие гипогликемии в послеобеденное время.

Глемаз (глимепирид 4 мг в таблетке «Флексидоза») – сравнительно новый ПСМ. Новая технология производства «Флексидоза» обеспечивает гомогенность формы активного вещества глимепирида, содержащегося в таблетке, и деление таблетки с сохранением строго определенного количества действующего вещества в каждой из частей.

линемии, снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение продукции глюкозы печенью и улучшение утилизации глюкозы периферическими тканями; собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [9].

Производные сульфонилмочевины связываются со специфическими белками-рецепторами – SUR1, представляющими собой белки АТФ-зависимых K^+ -каналов клеточной мембраны β -клетки



Глемаз®

глимепирид 4 мг

Уникальная форма «Флексидоза®» -
любые суточные дозировки в одной таблетке



- Существенно увеличивает возможности по индивидуальному подбору дозы ПСМ у больных СД 2 типа*.
- Обеспечивает более точную и простую титрацию и определение минимальной эффективной дозы препарата**.
- Позволяет достичь максимального эффекта при однократном приеме препарата, используя мягкую титрацию дозы от 1 до 4 мг***.

* Использование сахароснижающих препаратов с системой «Флексидоза» в лечении сахарного диабета 2 типа»
Бондарь И.А., Климонтов В.В., РМЖ, 2005 г, том 13, № 28

** Сахарный диабет 2 типа: лечение в пожилом возрасте. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. РМЖ, 2005 г, том 13, № 27

*** Глемаз (глимепирид) в лечении сахарного диабета 2 типа. Недосугова Л.В. РМЖ, 2006 г, том 14, № 15

 **Bagó**

Представительство частной компании с ограниченной
ответственностью «Би-Си Фарма Б.В.» (Нидерланды)
119435, г. Москва, ул. Мал. Пироговская, 16, офис 61
Телефон/факс: +7 (495) 648-39-47
www.bcpharma-bv.ru



Еще один принципиальный момент – использование эквивалентных по гипогликемизирующей активности доз препаратов ПСМ – сопровождается различным соотношением «инсулин/глюкоза». В ряде экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro* установлено, что этот показатель был самым низким у глимепирида. Так, соотношение общего прироста инсулина в плазме и общего снижения глюкозы в крови составило для глимепирида 0,03, для гликлазида – 0,11, а для глибенкламида – 0,16, то есть при минимальной секреции инсулина, стимулированной глимепиридом, достигается максимально эффективное снижение уровня гликемии [8, 10].

Наряду с центральным, глимепирид имеет периферическое (внепанкреатическое) действие, стимулируя поглощение глюкозы мышечными, жировыми и другими клетками [1, 10].

Терапевтическая доза глимепирида, составляющая 1–6 мг в сутки, является наименьшей среди всех ПСМ. Пролонгированное действие (24 часа) позволяет назначать препарат в режиме однократного приема, что не только удобно, но и безопасно для больных СД 2, в том числе пожилого и преклонного возраста. Следует отметить, что фармакокинетика глимепирида у лиц пожилого и преклонного возраста не отличается от молодых [9, 10]. Препарат полностью метаболизируется в печени и имеет двойной путь выведения: 60% с мочой и 40% через желудочно-кишечный тракт, что делает возможным его применение при умеренной почечной недостаточности.

Важным достоинством препарата является более высокая селективность действия. Глимепирид, обладая слабым сродством к АТФ-чувствительным калиевым каналам кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (с угнетением этих каналов связаны некоторые побочные эффекты ПСМ, такие как снижение коронарного кровотока и удлинение времени миокардиальной реполяризации),

не нарушает адаптацию миокарда к условиям ишемии, что свидетельствует о его преимуществах у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1, 8, 10]. Известно, что сердечно-сосудистая патология, особенно коронарная болезнь сердца, является основной причиной смертности больных СД 2. Изучение *in vivo* гемодинамических показателей при применении различных ПСМ в эксперименте на животных продемонстрировало, что все препараты значительно снижают частоту желудочковых экстрасистол, вызванных двадцатиминутной окклюзией коронарной артерии [20]. Однако только глимепирид и гликлазид достоверно снижали как количество преждевременных сердечных сокращений, так и частоту желудочковой тахикардии в период ишемии миокарда. Препарат угнетает повышенную агрегационную активность тромбоцитов, снижая риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД [8, 10].

Глемаз (глимепирид 4 мг в таблетке «Флексидоза») – сравнительно новый ПСМ. Новая технология производства «Флексидоза» обеспечивает гомогенность формы активного вещества глимепирида, содержащегося в таблетке, и деление таблетки с сохранением строго определенного количества действующего вещества в каждой из частей [1]. Насечки, нанесенные на таблетку, и прочность таблетки рассчитаны таким образом, что при разламывании получают равные части, содержащие эквивалентные количества действующего вещества, что позволяет оптимизировать лечение. Таблетка Глемаза может быть разделена на две или четыре равные части, что позволяет получать широкий диапазон доз в зависимости от потребности. Например, при разламывании таблетки на две равные части каждая из них будет содержать по 2 мг активного вещества; 1/4 часть таблетки составит 1 мг; 3/4 таблетки уже 3 мг. Иначе говоря, значительно точнее и проще обеспечивается процесс титрования суточной дозы при возможности при-

менения препарата раз в день, что крайне важно – ведь терапия СД 2, являющегося хроническим заболеванием, должна проводиться в течение длительного времени, а ее эффективность тесно связана с приверженностью пациента лечению. В целом такая гибкая система дозирования, обеспечиваемая системой «Флексидоза», служит задаче индивидуализации режима терапии.

Лечение глимепиридом начинают с 1 мг, принимаемого до или во время еды; это правило должно соблюдаться и в тех случаях, когда пациента переводят с лечения другими ПСМ [1, 8, 10]. Повышение дозы препарата проводится на 1–2 мг в неделю соответственно значениям гликемии. Индивидуальная терапевтическая доза варьирует от 1 до 6 мг в день. Максимально рекомендованная доза составляет 6 мг в сутки.

Противопоказаниями к назначению глимепирида являются: СД 1 типа, диабет после панкреатэктомии, кетоацидоз, хирургические вмешательства (большие операции), тяжелые инфекции и травмы, аллергии на ПСМ или сходные с ними препараты в анамнезе, тяжелые нарушения функции почек и печени. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. При необходимости усиления сахароснижающего эффекта глимепирид можно комбинировать с метформином, инкретиномиметиками и базальным инсулином, что позволяет у некоторых пациентов добиться более успешного гликемического контроля.

В заключение следует отметить, что рациональная терапия СД 2 Глемазом, обладающим благоприятным спектром фармакологических эффектов, низким риском эпизодов гипогликемий, современная технология «Флексидоза», увеличивающая точность дозировки, позволяют ожидать не только эффективного контроля гликемии, но и большей приверженности больных к рекомендованной терапии и улучшению качества и прогноза жизни больных. ☺

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на первое полугодие 2011 г.

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

2 февраля 2011

Ежегодная конференция «Фармакотерапия неврологических заболеваний с позиций доказательной медицины. Проблемы хронической боли»

Председатель: профессор **В.И. Шмырев**, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

8 февраля 2011

Ежегодная конференция «Фармакотерапия бронхолегочных заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель: профессор **В.Е. Ноников**, главный пульмонолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

24 – 25 февраля 2011

III Всероссийская урологическая видеоконференция «Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы»

Председатели: академик РАМН **Н.А. Лопаткин**, председатель Российского общества урологов; профессор **С.П. Даренков**, главный уролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Росздрава; профессор **Д.Ю. Пушкарь**, главный уролог МЗиСР РФ

2 марта 2011

Современные подходы к ведению беременности после экстракорпорального оплодотворения

Председатель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

16 марта 2011

Эндокринология

Председатель: академик РАН и РАМН **И.И. Дедов**, главный эндокринолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФГУ «Эндокринологический научный центр» МЗиСР РФ

30 марта 2011

Ежегодная конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»

Председатели: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Росздрава; член-корреспондент РАМН **Г.З. Пискунов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

20 апреля 2011

Детская неврология

Председатель: профессор **А.С. Петрухин**, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Росздрава

27 апреля 2011

Ежегодная конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Росздрава

25 мая 2011

Кишечные инфекции

Председатель: профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

15 июня 2011

Миома матки и эндометриоз. Возможности сохранения и восстановления репродуктивной функции

Председатель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

22 июня 2011

Офтальмология

Председатель: член-корреспондент РАМН **С.Э. Аветисов**, главный специалист по офтальмологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН



Роль метаболических расстройств, обусловленных инсулинорезистентностью, в патогенезе когнитивных нарушений и возможность их коррекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, предиабетом и метаболическим синдромом

К. м. н. В.Н. ШИШКОВА

Одной из значимых причин развития когнитивных нарушений и деменции является сахарный диабет. Когнитивные нарушения не всегда бывают следствием структурного поражения головного мозга, их развитие может быть обусловлено метаболическими расстройствами, связанными с тяжелыми соматическими или эндокринными заболеваниями, или сочетанием нескольких патологических факторов. При своевременной диагностике и лечении когнитивные нарушения, вызванные метаболическими расстройствами, могут полностью или частично регрессировать [1]. Клиницисту важно знать патогенетические основы развития самых распространенных и социально значимых заболеваний современности, тем более что сахарный диабет занимает в этой иерархии лидирующую позицию.

Распространенность сахарного диабета

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире достигла эпидемического уровня и продолжает неуклонно расти. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире насчитывалось около 160 млн больных СД. Эпидемиологи ВОЗ прогнозируют, что к 2025 г. численность больных СД превысит 400 млн человек, из которых 80–90% составят больные

СД 2 типа [2]. Увеличение распространенности СД влечет за собой повышение частоты сосудистых осложнений, которые в свою очередь являются причиной слепоты, хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, периферической полинейропатии и тяжелых нарушений функционирования центральной нервной системы, приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности пациентов.

Возраст

Возраст дебюта СД 2 типа постепенно снижается. Так, в развивающихся странах максимальная частота выявления диабета приходится на возрастную группу 45–64 года, в то время как в развитых странах – 65 лет и старше. Отмечается тревожная тенденция повышения риска развития СД 2 типа у подростков и детей [3]. Снижение возрастного порога заболевания ведет к увеличению частоты ранней смертности, различных осложнений, приводящих к инвалидности, снижению социальной активности и ухудшению качества жизни. Долгосрочные последствия этой эпидемии выливаются в огромные человеческие страдания и экономические затраты.

Осложнения

Исследования показали, что на момент дебюта СД 2 типа около 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД, и к моменту постановки диагноза приводят к необратимым сосудистым изменениям. Наиболее драматично развитие центральных форм диабетической нейропа-



тии, к которым относятся острые нервно-психические расстройства на фоне декомпенсации метаболизма (кетоза, лактатацидоза, гиперосмолярного и гипогликемического состояний); острые нарушения мозгового кровообращения – инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения; прогрессирующая диабетическая энцефалопатия. К истинно диабетической принято относить прогрессирующую на фоне нарушений углеводного обмена метаболическую энцефалопатию [1]. Однако выделение «чистой», метаболической формы энцефалопатии при СД весьма проблематично, поскольку с течением заболевания прогрессируют церебральные нарушения, обусловленные развитием сосудистых изменений, артериальной гипертензии и автономной нейропатии. Диабетическая энцефалопатия обычно развивается постепенно, у молодых пациентов ее хронические проявления усугубляются последствиями перенесенных острых гипер- и гипогликемических эпизодов, у пожилых – нарушениями мозгового кровообращения.

Когнитивный дефицит

Как и при других метаболических энцефалопатиях, клинические проявления диабетической энцефалопатии неспецифичны, наиболее часто развивается нарушение когнитивных функций: снижение памяти и внимания, замедление мышления, снижение скорости психических реакций и способности к обучению.

Установлена общность механизмов развития когнитивного дефицита при СД и болезни Альцгеймера, больные с СД входят в группу риска развития деменции. Известно, что в процессе старения мозга принимают участие те же патогенетические механизмы, что и при развитии диабетических осложнений, и ключевым фактором здесь является оксидативный стресс. Выявляемые при нейропсихологическом обследовании изменения у больных СД 2 типа более стойкие, чем при СД 1 типа. Чаще всего это нарушения вер-

бальной памяти и процесса обработки информации средней степени выраженности. Иногда при СД выявляются нарушения праксиса, гнозиса, речевых и пространственных функций, зрительной и слуховой памяти, а также нарушения межполушарных взаимодействий с дисфункцией правого полушария [4].

Течение СД сопровождается частыми колебаниями уровня сахара в крови, порой резкими, которым придается очень большое значение в развитии мозговых расстройств. Особенно опасны в этом отношении гипогликемические эпизоды, возникающие во время терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами.

Когнитивный дефицит часто имеет место и у больных с впервые диагностированным СД 2 типа, еще не получавших сахароснижающую терапию, но у которых уже диагностируется энцефалопатия – состояние, которое, по мнению многих ученых, при диабете является неизбежным [5]. В патогенезе диабетической энцефалопатии (как и диабетической полинейропатии) принимают участие целый ряд факторов: сосудистая дисфункция, приводящая к уменьшению кровоснабжения нервов и мозговой ткани, нарушение трофики и прямое токсическое влияние гипергликемии на нервы. Влияние диабета на мозг более выражено у пожилых людей: происходит ускорение обусловленного старением когнитивного снижения и развития энцефалопатии [6].

Влияние гиперинсулинемии

Особым вопросом в общей проблеме СД является влияние инсулина на когнитивные функции. Инсулин, идентичный панкреатическому, и типичные инсулиновые рецепторы широко экспрессируются в разных отделах мозга. Инсулин проникает в мозг посредством рецепторзависимого транспорта через гематоэнцефалический барьер и принимает участие в регуляции энергетического гомеостаза, репродуктивных и когнитивных функций организма.

Вопросы, касающиеся нейрональных эффектов инсулина, остаются во многом дискуссионными, однако в последнее десятилетие получены убедительные доказательства того, что инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга необходимы для нор-

Инсулиноterapia или использование средств, чрезмерно стимулирующих секрецию инсулина, ослабляют токсический эффект хронической гипергликемии, но приводят к выраженной гиперинсулинемии. Последствиями гиперинсулинемии могут быть прогрессирование ожирения и макрососудистых осложнений, а также связанные с ними нарастающие изменения в синаптических структурах и клеточных мембранах центральной нервной системы, что способствует развитию деменции.

мального функционирования нейронов. Дисфункция этой системы приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний. Было показано, что инсулин и инсулиновые рецепторы играют важную роль в синаптической передаче и могут быть связаны с такими важнейшими функциями мозга, как пищевое поведение, обучение и память [7].

Имеются данные о том, что инсулин может принимать непосредственное участие в реализации некоторых когнитивных функций, а нарушения его метаболизма могут сопровождаться развитием ряда неврологических синдромов и когнитивных расстройств. Помимо выполнения в головном мозге медиаторных функций, инсулин принимает участие в регуляции синтеза белка-предшественника амилоида и продукта его метаболизма β -амилоида – основного ком-



Таблица 1. Диагностические критерии сахарного диабета и других состояний гипергликемии.

Патология	Концентрация глюкозы в венозной крови	
	ммоль/л	мг/дл
Сахарный диабет		
Натощак	≥ 7,0	126
Через 2 часа после приема глюкозы	≥ 11,1	200
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак	< 7,0	126
Через 2 часа после приема глюкозы	7,8–11,0	140–199
Нарушение гликемии натощак		
Натощак	6,1–6,9	110–125
Через 2 часа после приема глюкозы	< 7,8	140

понента амилоидных отложений, а также регулирует фосфорилирование тау-протеина, составляющего основу нейрофибриллярных образований [8]. Таким образом, можно говорить о связи СД 2 не только с сосудистым поражением головного мозга, но и с нейродегенеративным процессом, лежащим в основе деменции, что подтверждается в целом ряде исследований, выявивших эту связь [9]. Гиперинсулинемия может определять когнитивное снижение, а нарушения в системе синтеза и секреции инсулина – негативно влиять на когнитивные функции [10]. Установлено также, что у больных СД 2 типа, получающих инсулин, высок риск развития деменции, которая не просто отражает тяжесть диабета, но и может быть непосредственно связана с назначением инсулинотерапии [11]. Данные последних исследований в области изучения когнитивного здоровья пациентов с СД 2 типа показывают, что резко выраженное снижение ког-

нитивных способностей демонстрируют даже пациенты среднего возраста как в дебюте диабета, так и с небольшой длительностью заболевания [12].

Как правило, пациенты с СД 2 типа имеют избыточную массу тела или ожирение, а терапия, сопровождающаяся гиперинсулинемией, приводит к дополнительному увеличению массы тела, что связано с усилением инсулинорезистентности. Прогрессирование инсулинорезистентности не только вносит свой вклад в развитие атерогенной дислипидемии, но и участвует в порочном круге дисфункции β-клеток, повышая потребность в инсулине и вызывая дальнейшее увеличение массы тела. Очевидно, что увеличение массы тела у пациентов с СД, находящихся в зоне повышенного сердечно-сосудистого риска, может быть фактором, предрасполагающим к развитию макрососудистых осложнений, таких как инсульт или преходящее наруше-

ние мозгового кровообращения, которые также приводят к ухудшению когнитивных функций.

Таким образом, инсулинотерапия или использование средств, чрезмерно стимулирующих секрецию инсулина, с одной стороны ослабляют токсический эффект хронической гипергликемии, с другой стороны приводят к выраженной гиперинсулинемии. Последствиями гиперинсулинемии могут быть прогрессирование ожирения и макрососудистых осложнений, а также связанные с ними нарастающие изменения в синаптических структурах и клеточных мембранах центральной нервной системы, что способствует развитию деменции. В настоящее время нет клинических исследований, где была бы доказана эффективность сахароснижающих препаратов, применяемых в современной терапии СД (особенно 2 типа), в отношении профилактики развития когнитивных нарушений [13].

Изучение патофизиологических основ развития СД может дать представление о масштабах распространенности связанных с ним состояний и заболеваний, а также расширить возможности их своевременной коррекции.

Развитие нарушений углеводного обмена и их связь с нарушениями жирового обмена

В крупных эпидемиологических исследованиях было убедительно показано, что диагностика патологических состояний гипергликемии только по уровню глюкозы крови натощак (рекомендации Американской диабетической ассоциации – ADA) приводит к недооценке истинной распространенности диабета более чем на треть.

Таблица 2. Скрининговые тесты: глюкоза плазмы натощак или ПГТТ с 75 г глюкозы.

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
Любой возраст	С ИМТ > 25 кг/м ² + 1 из факторов риска.	При нормальном результате – 1 раз в 3 года.
		Лица с предиабетом – 1 раз в год.
> 45 лет	С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска.	При нормальном результате – 1 раз в 3 года.



В настоящее время общепринятыми диагностическими лабораторными критериями СД являются представленные в таблице 1 пороговые уровни гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой.

Согласно современным представлениям, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) способны прогрессировать с исходом в СД 2 типа. В 1990-х гг. эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин – «предиабет», который объединил НТГ и НГН. Сегодня в мире около 314 млн человек имеют предиабет, через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн человек, которые пополнят многомиллионную армию больных сахарным диабетом 2 типа.

Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинакова. Поскольку НТГ более распространена в популяциях, чем НГН, именно с первым состоянием связано большее число новых случаев СД. По данным эпидемиологических исследований, вероятность перехода предиабета в СД 2 типа зависит от возраста больного, расовой принадлежности, степени ожирения. В среднем частота развития СД 2 типа у пациентов с предиабетом составляет 5% в год (от 3,6 до 8,7%). При пятилетнем наблюдении за такими больными СД 2 типа развивается у 35–40%, а при сочетании НТГ и НГН – у 65% пациентов [6]. В этой связи изучению особенностей течения предиабета, его ранней диагностики и возможностей первичной и вторичной профилактики придается большое значение. Врачу любой специальности рекомендуется уделять особое внимание факторам риска развития СД 2 типа (рис. 1) и проводить скрининг (табл. 2), поскольку рано выявленный предиабет и правильные профилактические меры могут повлиять на судьбу пациента.

Главным фактором риска развития СД 2 типа у пациента является наличие избыточного веса, особенно абдоминальное ожирение. В последние десятилетия ученые

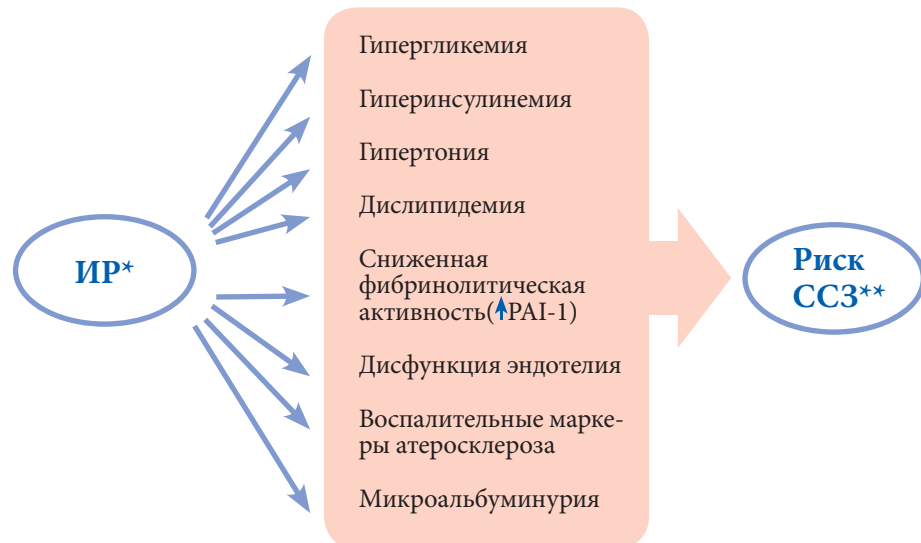
высказывают предположения об общности заболеваний, ассоциированных с избыточным весом, и различных метаболических нарушений. В 1960-е гг. делались попытки объединения взаимосвязанных метаболических нарушений, ускоряющих развитие макрососудистых атеросклеротических заболеваний и СД 2 типа. В 1988 г. американский ученый Gerald Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию и дислипидемию понятием «синдром X», впервые высказал предположение о том, что общей основой этих нарушений может быть инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [14]. В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, назвали метаболическим синдромом.

Метаболический синдром (МС) – это сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет инсулинорезистентность, и которые являются факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2). Согласно определению Международной федерации

Возраст ≥ 45 лет.
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ^{2*}).
Семейный анамнез СД (родители и сибсы с СД 2 типа).
Привычно низкая физическая активность.
Нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе.
Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе.
Артериальная гипертензия ($\geq 140/190$ мм рт. ст.) или медикаментозная антигипертензивная терапия.
Холестерин ЛПВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или триглицериды $\geq 2,82$ ммоль/л.
Синдром поликистозных яичников.
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

* Применимо к лицам европеоидной расы.

Рис. 1. Факторы риска развития СД 2.



* Инсулинорезистентность.

** Сердечно-сосудистые заболевания.

Рис. 2. Инсулинорезистентность как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.



диабета (International Diabetes Federation – IDF), основными клиническими проявлениями метаболического синдрома являются:

- абдоминальное ожирение;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- артериальная гипертензия;
- гипертриглицеридемия;
- повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП);
- нарушение толерантности к глюкозе и/или нарушенная гликемия натощак;
- нарушения системы гемостаза;
- хроническое сосудистое воспаление.

- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Сочетание нарушений, объединенных понятием «метаболический синдром», в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом. Кроме этого, многие исследователи рассматривают МС как прелюдию сахарного диабета 2 типа: риск развития СД 2 типа у пациентов с МС в среднем в 5–9 раз выше, чем у лиц без него [15]. По данным статистики, у больных с впервые диагностированным СД 2 типа уже при первом обращении к врачу выявляются макро- и микрососудистые осложнения этого заболевания: нарушение зрения (диабетическая ретинопатия), нарушение функции почек (диабетическая нефропатия), поражение сосудов сердца, мозга, сосудов нижних конечностей и др. А при развившемся СД 2 типа риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3–4 раза выше, чем без него [16]. Именно эти осложнения являются основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД 2 типа (до 70% пациентов умирают от инфаркта миокарда или инсульта и их последствий).

Механизмы развития ССЗ и СД 2 типа у пациентов с МС

Ключевым звеном патогенеза метаболического синдрома является первичная инсулинорези-

стентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

Инсулинорезистентность – это нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы клетками. ИР – состояние, сопровождающее целый ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, при богатой жиром диете. Метаболическая ИР характерна для метаболического синдрома, СД 2 типа, декомпенсированного СД 1 типа, диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, индуцированной инсулином гипогликемии, алкоголизма. Эндокринная ИР отмечается при тиреотоксикозе, гипотиреозе, синдроме Кушинга, акромегалии, феохромоцитоме. Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, миотонической дистрофии, раковой кахексии, а также наблюдается при травмах, ожогах, сепсисе, состояниях после хирургических вмешательств.

Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца и инсультов у больных СД 2 типа также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты): прежде всего у них нарушается транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Кроме того, у пациентов с ИР могут быть обнаружены дефекты генов, кодирующих субстрат рецептора инсулина типа 1 и/или фосфатидилинозитол-3-киназу, а также нарушение экспрессии других генов, обеспечивающих ме-

Метаболический синдром (МС) – это сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет инсулинорезистентность, и которые являются факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений. Риск развития СД 2 типа у пациентов с МС в среднем в 5–9 раз выше, чем у лиц без него. А при развившемся СД 2 типа риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 3–4 раза выше, чем без него.

В настоящее время существуют 5 групп диагностических критериев МС. Отечественными учеными, экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) были разработаны и опубликованы критерии метаболического синдрома [25].

Основной критерий: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);

таболизм глюкозы и липидов – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы, синтазы жирных кислот и др.

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде метаболического синдрома и/или СД 2 типа) при отсутствии необходимых для этого внешних факторов – избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют развитию абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот и, следовательно, усилению имеющейся ИР. Вызванная инсулинорезистентностью компенсаторная ГИ позволяет какое-то время поддерживать углеводный обмен в норме, но вместе с тем способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, что в конечном итоге приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям и СД 2 типа.

ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови и утилизации ее миоцитами. ИР жировой ткани выражается в том, что адипоциты становятся нечувствительными к антилипидическому действию инсулина, что способствует выходу в кровь свободных жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего глюкоза из печени поступает в кровоток. В целом, ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды избытка чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод [17]. В странах

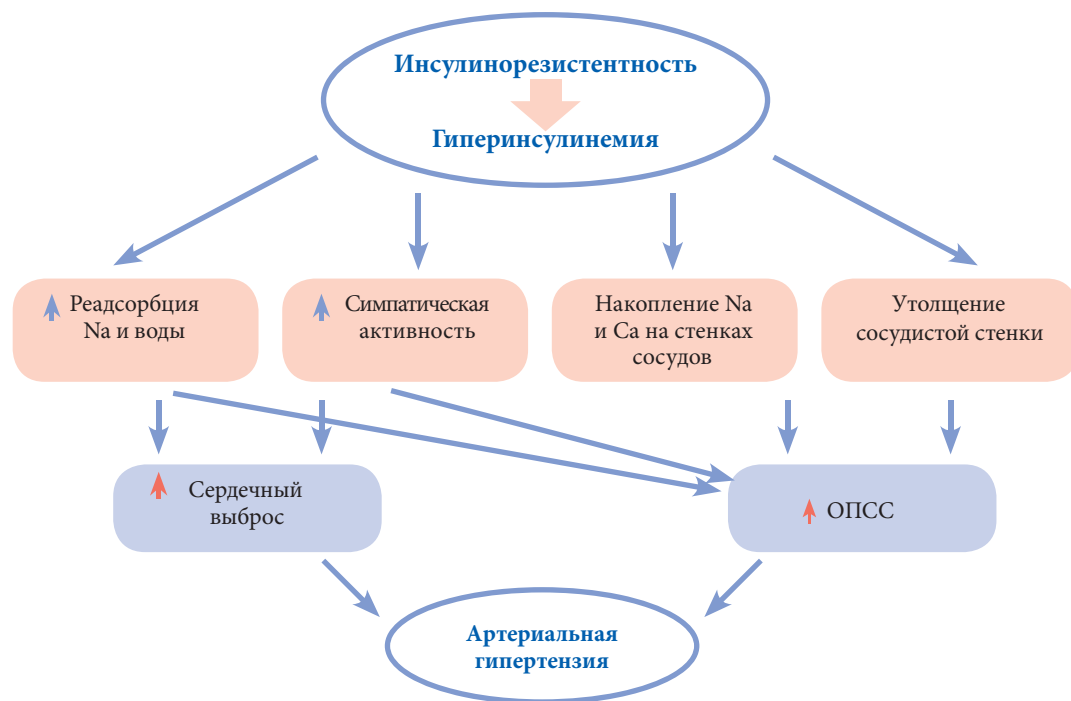


Рис. 3. Роль инсулинорезистентности в патогенезе артериальной гипертензии.

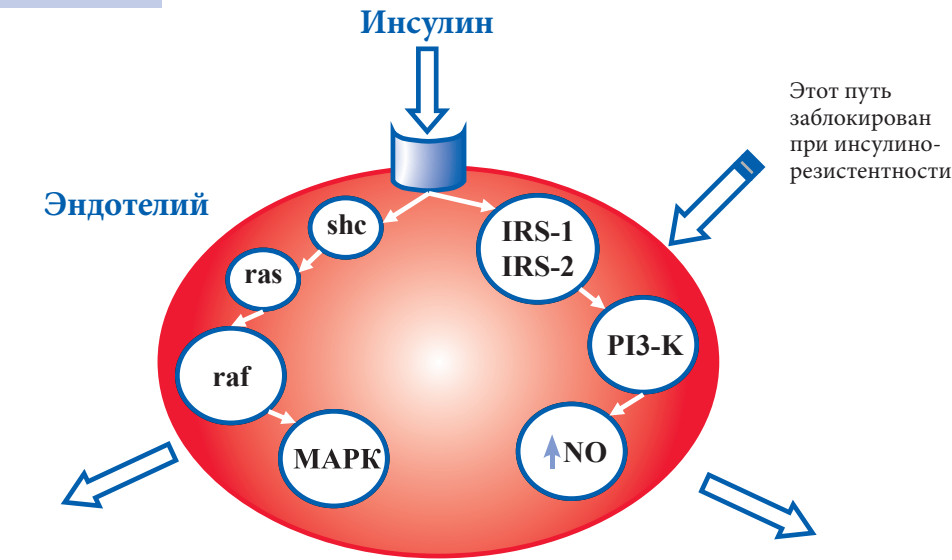
с высоким экономическим развитием, где созданы условия пищевого избытка и люди нередко ведут малоподвижный образ жизни, сохранившиеся в их генетической памяти механизмы ИР продолжают работать на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннему атеросклерозу, артериальной гипертензии и СД 2 типа.

К настоящему времени проведено более 10 клинических исследований с участием не менее 15 тыс. человек. Результаты опубликованных работ позволяют утверждать, что инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца (ИБС). Имеется достаточно клинических доказательств того, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС у лиц без СД 2 типа: Paris prospective study (около 7 000 обследованных), Busseton (более 1 000 обследованных) и Helsinki Policemen Study (982 обследованных) [18]. В последние годы это подтверждено и в иссле-

дованиях с участием больных СД 2 типа. Robert W. Stout показал, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них и пролиферацию фибробластов. Таким образом, ИР и ГИ вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза как у лиц без СД, так и у больных СД 2 типа [19].

ИР играет существенную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ). Взаимосвязь гиперинсулинемии и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы можно прогнозировать у больного развитие в скором времени АГ. Эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела.

Существуют несколько механизмов, объясняющих повышение АД при гиперинсулинемии (рис. 3). Инсулин способствует активации симпатической нервной системы, повышению реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca; как митогенный фактор инсулин активирует



Атерогенез:

- пролиферация гладкомышечных клеток
- миграция клеток
- ↑ PAI-1
- ↑ эндотелин-1
- ↑ АД

Антиатерогенез:

- ↓ пролиферация гладкомышечных клеток
- расширение сосудов
- ↓ АД

Рис. 4. Атерогенные и антиатерогенные свойства инсулина*.

*Shc – адаптивный белок; ras – белок, связывающий shc; raf – киназа серин-треонина; MAPK – митоген-активированная протеинкиназа; IRS-1 и IRS-2 – субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2; PI3-K – фосфатидилинозитол-3-киназа; NO – оксид азота.

пролиферацию гладко-мышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению сосудистой стенки. Механизм влияния инсулина на симпатическую нервную систему (СНС)

лический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС. Gerald M. Reavean предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Стимуляция СНС при гиперинсулинемии сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное гиперинсулинемией, увеличивает частоту сердечных сокращений. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные каналцы нефронов, поэтому в услови-

ях гиперинсулинемии происходит повышение реабсорбции натрия, калия, уратов и воды. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса.

Внутриклеточное накопление Na^+ и Ca_2^+ – эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность натрий-калий-АТФ-азы и кальций-магний-АТФ-азы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na^+ и Ca_2^+ . Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Под влиянием инсулина происходит утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ, где было показано, что он стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки. В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя различными путями (рис. 4).

Первый путь – это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K). Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь – реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников (адаптивный белок (shc), белок, связывающий shc (ras), киназа серин-треонина (raf)), повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает – именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтези-

Метаболические нарушения, ведущие к развитию СД 2 типа, реально развиваются задолго до клинического дебюта диабета. Примерно за 5–6 лет до манифестации диабета (при снижении функциональной способности β-клеток до 75%) можно диагностировать предиабет – нарушенную толерантность к глюкозе или сочетание НТГ и НГН.

до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему, проникая через гематоэнцефа-



руется. В то же время второй механизм сохраняет свою высокую активность. По этой причине гиперинсулинемия, развивающаяся вследствие ИР (при метаболическом синдроме, СД 2 типа, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а напротив, оказывает гипертензивное и атерогенное действие.

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы, уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно в экспериментальных условиях получены убедительные данные о том, что ангиотензин II (АТ II) дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина (комплекс IRS-1 и IRS-2, связанный с PI3-K), реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [18]. Одновременно АТ II стимулирует MAPK, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы и АТ II вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, способствуя развитию предиабета, а затем и СД 2 типа.

Возможность профилактики развития СД 2 типа

Проспективное исследование UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) позволило проанализировать прогрессирование СД 2 типа в течение более 10 лет. Было установлено, что к моменту клинического дебюта СД 2 типа только 50–60% от всей массы β -клеток поджелудочной железы продолжают активно секретировать инсулин – это первая из причин заболевания (рис. 5) [20]. Таким образом, метаболические нарушения, ведущие к развитию СД 2 типа, реально раз-

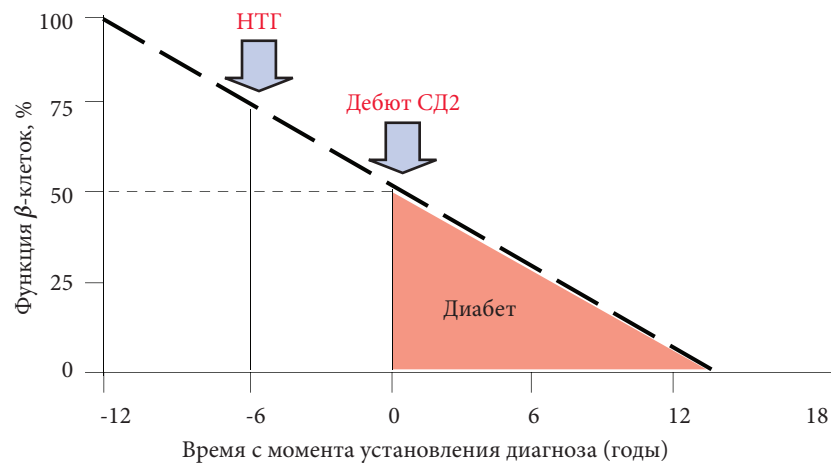


Рис. 5. Эволюция функции β -клетки поджелудочной железы.

виваются задолго до клинического дебюта диабета. Примерно за 5–6 лет до манифестации диабета (при снижении функциональной способности β -клеток до 75%) можно диагностировать предиабет – нарушенную толерантность к глюкозе или сочетание НТГ и НГН.

Второй основной причиной развития СД 2 типа является сниженная чувствительность мышечной и жировой тканей, а также печени к действию эндогенного инсулина. Инсулинорезистентность тканей, существующая задолго до дебюта заболевания, приводит к истощению эндогенных запасов инсулина. Функциональная активность β -клеток поджелудочной железы к моменту клинической манифестации СД 2 типа снижается на 50%, что и приводит к повышению уровня гликемии.

Долгое время (иногда в течение нескольких лет) больной субъективно может не ощущать признаков гипергликемии, то есть заболевание протекает бессимптомно. В то же время сосудистые осложнения сахарного диабета, в том числе и энцефалопатия, уже начинают развиваться, что обусловлено быстрым прогрессированием постпрандиальной гипергликемии, которая имеет большое значение в развитии сердечно-сосудистой патологии.

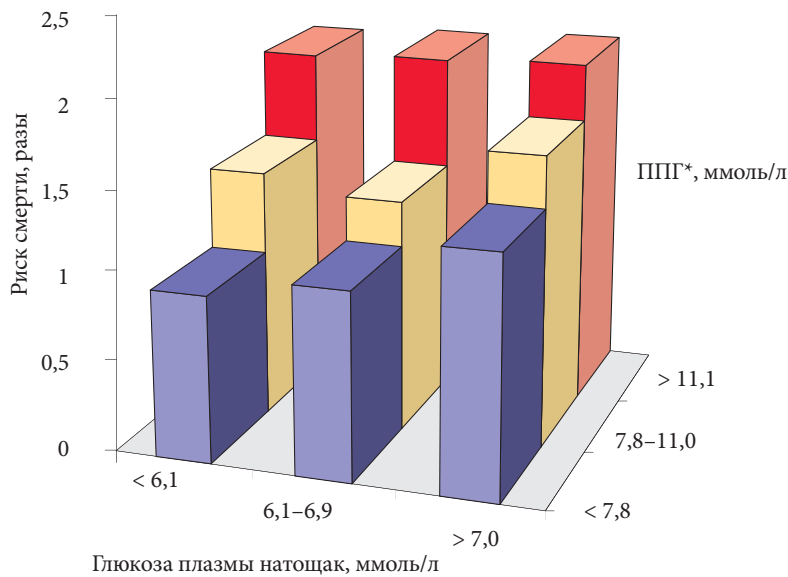
Постпрандиальная гипергликемия (уровень глюкозы плазмы крови после приема пищи) является самостоятельным фактором ри-

ска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти, как показали результаты крупных международных исследований [21]. В исследовании DECODE использовались данные ряда проспективных крупномасштабных исследований, про-

Гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы и АТ II вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, способствуя развитию предиабета, а затем и СД 2 типа.

водившихся в Европе. На основании их анализа было показано, что более высокий риск сердечно-сосудистой смертности наблюдался у пациентов с повышением постпрандиального уровня глюкозы более чем 11,1 ммоль/л, независимо от уровня гликемии натощак (рис. 6).

Как было отмечено выше, начало СД 2 типа характеризуется не только выраженными нарушениями чувствительности тканей к инсулину, но и недостаточностью



* ППГ – постпрандиальная гликемия.

Рис. 6. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от уровня глюкозы.

функции β -клеток поджелудочной железы, которая не может компенсировать инсулинорезистентность путем повышения секреции инсулина. Эти изменения на стадии клинических проявлений СД безусловно необратимы, поэтому даже раннее начало лечения СД 2 типа не может привести к полному выздоровлению, однако применение лекарственных средств, устраняющих влияние основных патогенетических механизмов – главным образом ИР – необходимо на любом этапе развития углеводных нарушений. В то же время, если начать профилактические мероприятия до дебюта СД 2 типа – на этапе предиабета, то можно предотвратить развитие и прогрессирование заболевания и сопутствующих ему тяжелых осложнений. Профилактика и современная терапия СД обусловлена патогенезом, поэтому основывается на применении одних и тех же препаратов и методов.

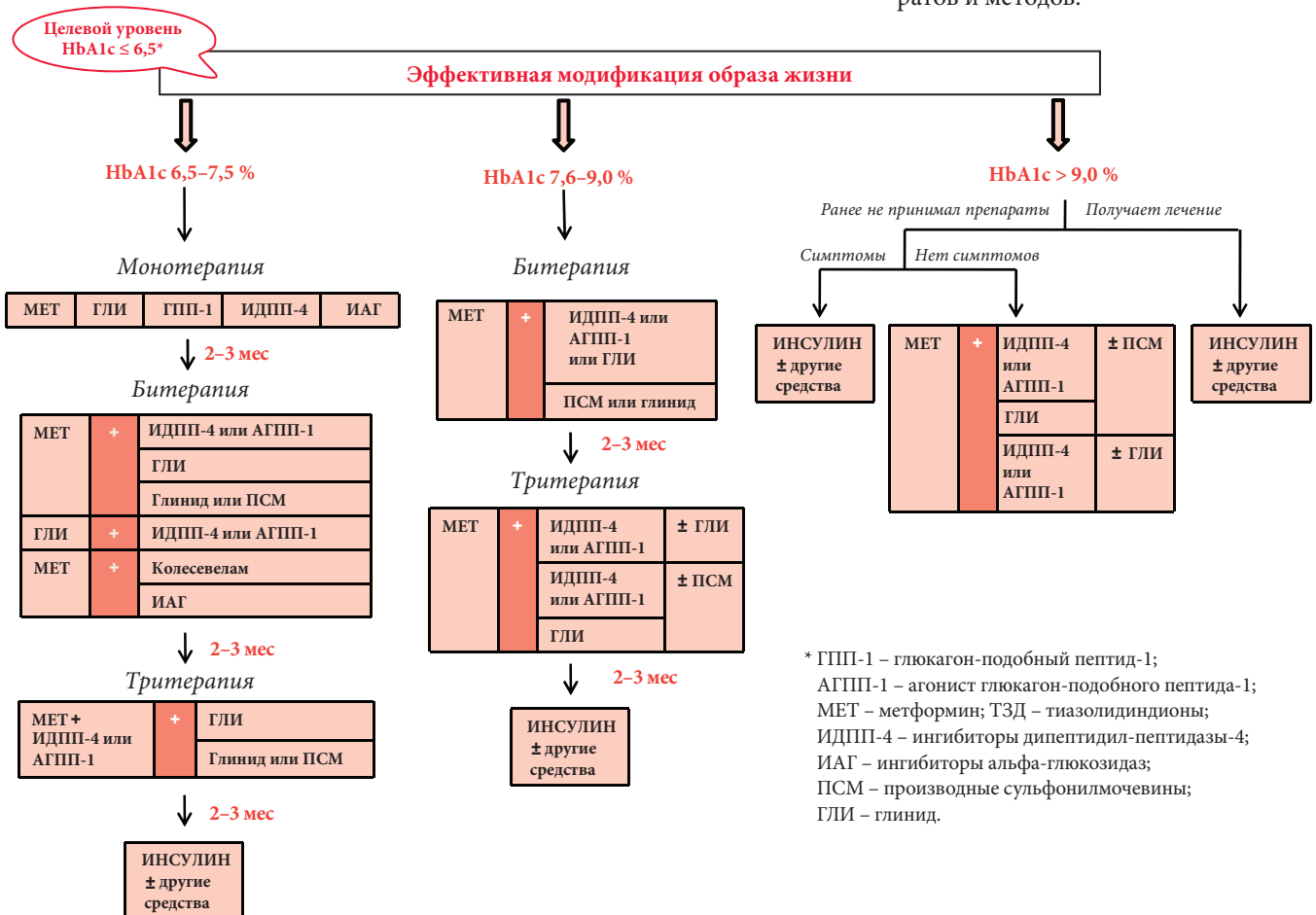


Рис. 7. Согласованный алгоритм ААСЕ/АСЕ контроля гликемии при СД 2 типа*.



Рекомендации по немедикаментозному лечению включают коррекцию образа жизни: соблюдение диеты, регулярные физические нагрузки – меры, направленные на снижение массы тела, инсулинорезистентности, нормализацию артериального давления, липидных нарушений и восстановление углеводного обмена.

В случае низкой приверженности пациентов к немедикаментозным методам коррекции, а также при их неэффективности оправдано применение препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, что облегчает поступление глюкозы в клетки без дополнительной ГИ. К таким препаратам в первую очередь относится метформин, эффективность которого в снижении риска развития СД 2 типа была доказана в крупных международных плацебо-контролируемых исследованиях.

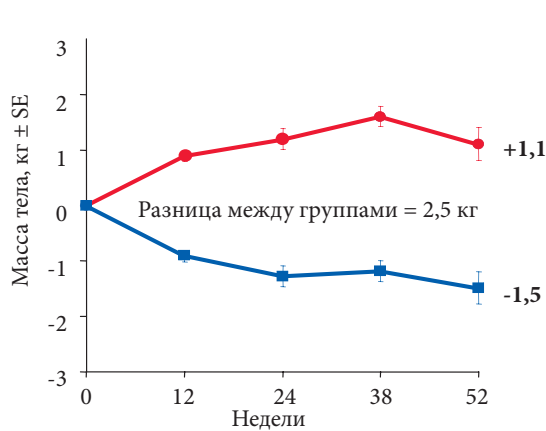
Важно помнить, что самым эффективным методом лечения СД 2 типа является сочетание медикаментозной коррекции с изменением образа жизни.

Профилактика развития деменции у пациентов с нарушениями углеводного и жирового обменов

Профилактика любого осложнения, связанного с сахарным диабетом, особенно 2 типа, является непростой задачей, поскольку здесь связаны воедино множество факторов: сложный патогенез заболевания и длительное латентное течение СД, не проявляющегося клинически первые 7–8 лет; требующиеся от врача (чаще всего невролога или терапевта) глубокие знания проблемы для проведения дополнительных методов обследования и ранней диагностики заболевания или направления к эндокринологу.

Таким образом, в современной практике диагноз СД 2 типа чаще всего устанавливается одновременно с появлением у пациента первого макрососудистого осложнения – острого инфаркта или инсульта, которое, собственно, и является поводом для более серьезного обследования.

Изменение массы тела*



—●— Сульфонилмочевина** + метформин (n = 416)
—■— Ситаглиптин 100 мг/сут + метформин (n = 389)

*Все пациенты из пролеченных групп
** Глипизид

Различия между группами через 52 недели исследования по методу наименьших квадратов (МНК) составило (95% ДИ): D по массе тела = -2,5 кг [-3,1; -2,0] (p < 0,001).
Изменение МНК по сравнению с первоначальным значением через 52 недели исследования: глипизид +1,1 кг; ситаглиптин -1,5 кг (p < 0,001).

Гипогликемия*

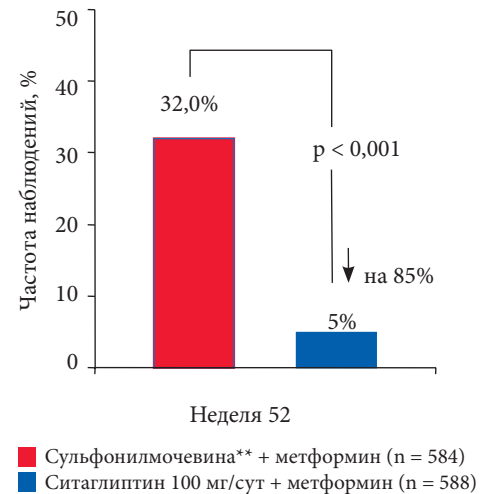
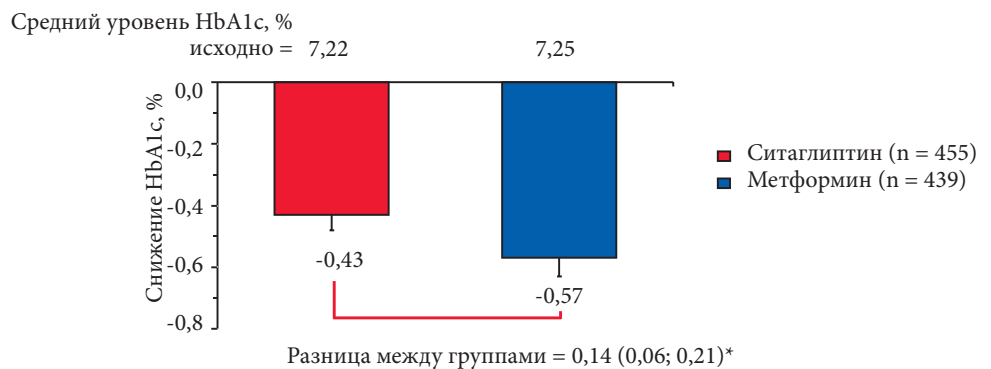


Рис. 8. Профиль безопасности комбинированной терапии ПСМ + метформин и ситаглиптин + метформин.

Исследуемая популяция (через 24 недели)



*Заданный предварительно уровень относительно контроля = 0,40%.

Рис. 9. Уровень HbA1c через 24 недели лечения.

При СД одной из первых поражается центральная и периферическая нервная система. Периферическая полинейропатия и энцефалопатия смешанного генеза (сосудистого и метаболического) приводит к прогрессирующему снижению когнитивной функции и развитию деменции. А если учесть, что терапия СД тоже мо-

жет неблагоприятно воздействовать на когнитивные функции у пациента, меры по профилактике церебральных нарушений должны быть более активными. По этой причине предупреждение развития осложнений у таких пациентов предполагает раннюю диагностику самого диабета и применение патофизиологического



Исследуемая популяция

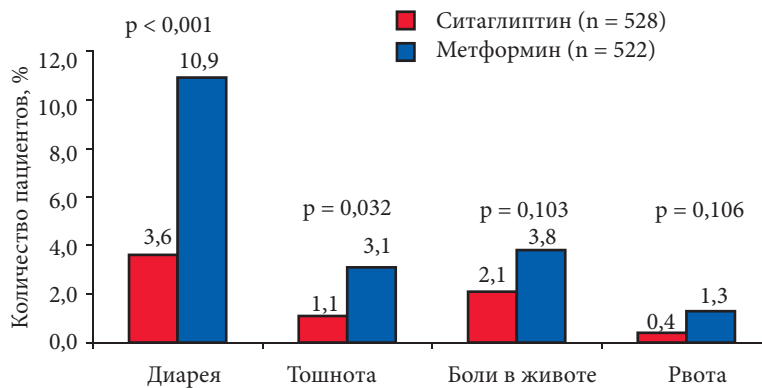


Рис. 10. Нежелательные явления со стороны ЖКТ.

подхода к лечению. На съезде Международной федерации диабета (2009) Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) представила новый алгоритм терапии СД 2 типа, использующий разумный патогенетический подход к лечению таких пациентов (рис. 7) [22]. Данная стратегия включает обязательное на первом этапе терапии снижение массы тела у всех пациентов с СД 2 типа на 5–10% от исходного значения.

ноподобного пептида 1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Раннее назначение инсулинотерапии, согласно этому алгоритму, невозможно без этапа правильной антигипергликемической терапии, состоящей из двух или трех препаратов, влияющих на разные этапы развития диабета. Как альтернатива инсулинотерапии (при отсутствии симптомов абсолютной недостаточности инсулина) возможна стартовая комбинированная терапия антигипергликемическими препаратами, причем как у пациентов с субкомпенсацией, так и у пациентов с тяжелой декомпенсацией и уровнем гликированного гемоглобина более 9%.

В настоящее время получены данные большого количества международных многоцентровых исследований, сравнивающих эффективность и безопасность разных классов сахароснижающих препаратов. Так, в рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом исследовании в параллельных группах у пациентов с СД 2 типа (n = 1172), не достигших целевого уровня гликемии, сравнивалась эффективность и безопасность комбинированной терапии с добавлением к текущей терапии метформином ≥ 1500 мг/сут производных сульфонилмочевины (ПСМ) (глипизид) с титрацией до 20 мг/сут или ситаглиптина 100 мг/сут [23].

Длительность терапии составила 52 недели. В отношении сниже-

ния уровня гликированного гемоглобина (-0,7%) была доказана сопоставимая эффективность обеих комбинаций, при этом профиль безопасности был достоверно и статистически значимо лучше в группе терапии ситаглиптином + метформин. Случаи гипогликемии были выявлены в 32% в группе добавления ПСМ по сравнению с 5% в группе ситаглиптина. Прибавка массы тела +1,1 кг была зарегистрирована в группе ПСМ по сравнению с -1,5 кг в группе ситаглиптина, общая разница между группами в массе тела составила 2,6 кг (рис. 8) [23].

При непереносимости пациентами метформина или возникновении побочных эффектов при его применении можно назначить стартовую терапию СД 2 типа ситаглиптином. Согласно данным 24-недельного исследования с участием более 1 000 пациентов, в котором сравнивалась эффективность и переносимость ситаглиптина 100 мг/сут по сравнению с метформином 2000 мг/сут, было показано сопоставимое снижение уровня гликированного гемоглобина (разница между группами не была статистически достоверной) (рис. 9) [24].

Терапия как ситаглиптином, так и метформином в целом переносилась хорошо: частота развития гипогликемии была низкой при применении обоих препаратов, но при использовании ситаглиптина отмечалась более низкая частота развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с метформином, что проявлялось в снижении частоты диареи и тошноты (рис. 10) [24].

Таким образом, сегодня у врача есть выбор – назначить пациенту с СД 2 типа раннюю инсулинотерапию или производные сульфонилмочевины первого поколения, получив сразу целый спектр нежелательных метаболических последствий – от быстрого набора веса до прогрессирования энцефалопатии, или использовать разумный патогенетический подход с учетом индивидуального риска для каждого пациента. ☺

Как альтернатива инсулинотерапии (при отсутствии симптомов абсолютной недостаточности инсулина) возможна стартовая комбинированная терапия антигипергликемическими препаратами, причем как у пациентов с субкомпенсацией, так и у пациентов с тяжелой декомпенсацией и уровнем гликированного гемоглобина более 9%.

Препаратами первой линии для нормализации уровня гликемии являются антигипергликемические средства с отсутствием риска набора веса и гипогликемии: метформин, глитазоны, ингибиторы α -глюкозидазы, аналоги глюкаго-

ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

Усиливает эффекты инкретинов.

Улучшает физиологический контроль гликемии.

ЯНУВИЯ является первым ингибитором ДПП-4 – представителем нового класса пероральных препаратов, который обеспечивал устойчивый контроль уровня глюкозы в клинических исследованиях

- Значительное снижение уровня HbA_{1c} в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия¹⁻⁴
- Глюкозозависимый контроль в течение суток¹
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии³
- В целом хорошая переносимость¹

Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины, глитазонами.

ЯНУВИЯ

(Ситаглиптин)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- применение у детей моложе 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Почечная недостаточность

Основной путь выведения препарата ЯНУВИЯ из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, что и у пациентов с нормальной выделительной функцией почек, пациентам с умеренной и выраженной почечной недостаточностью, а также пациентам с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата ЯНУВИЯ (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, Пациенты с почечной недостаточностью).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Не проводились контролируемые исследования препарата ЯНУВИЯ у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных. Препарат ЯНУВИЯ, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности. Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Следовательно, препарат ЯНУВИЯ не должен назначаться в период лактации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений, были схожи с таковыми при приеме плацебо.

По данным 4 плацебо-контролируемых исследований (18-24 недели) препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100-200 мг в качестве моно- или комбинированной терапии с метформином или глитазонами, частота связанных с исследуемым препаратом нежелательных явлений не превысила 1% при приеме рекомендуемой терапевтической дозы. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг.

Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2% и 0,9%).

Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3% и 2,1%, тошнота – 1,4% и 0,6%, рвота – 0,8% и 0,9%, диарея – 3,0% и 2,3%.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины: по данным плацебо-контролируемого исследования при комбинированном лечении препаратами ЯНУВИЯ (100 мг) и глимепиридом, или ЯНУВИЯ и глимепиридом+метформином, единственным связанным с лечением побочным эффектом, встречающимся с частотой $\geq 1\%$ в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ по сравнению с группой плацебо, была гипогликемия (9,5% – ЯНУВИЯ, 0,9% – плацебо).

Стратегия комбинированной терапии препаратами ЯНУВИЯ и метформином: по данным плацебо-контролируемого факториального исследования комбинированной терапии ситаглиптином в суточной дозе 100 мг и метформином в суточной дозе 1000 мг или 2000 мг (ситаглиптин 50/метформин 500 или 1000 мг x 2 раза) в сутки побочные эффекты с частотой $\geq 1\%$ преобладали в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией метформином, включая диарею (ситаглиптин+метформин – 3,5%, метформин – 3,3%), диспепсию (1,3% и 1,1%), метеоризм (1,3% и 0,5%), рвоту (1,1% и 0,3%) и головную боль (1,3% и 1,1%). Частота гипогликемии составила 1,1% и 0,5%, соответственно.

Клинически значимых отклонений показателей жизненно-важных функций или ЭКГ (включая продолжительность интервала QTc) на фоне лечения препаратом ЯНУВИЯ не наблюдали.

Постмаркетинговые наблюдения:

В ходе постмаркетингового мониторинга дополнительно в список потенциальных побочных эффектов были включены реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактики, ангионевротический отек, сыпь, крапивница и синдром Стивенса-Джонсона, однако их частота и причинная связь с приемом препарата ЯНУВИЯ установлены не были. Побочные явления, встречающиеся без причинной связи с приемом препарата ЯНУВИЯ в дозе 100 мг и 200 мг в сутки, но чаще чем при приеме плацебо, с частотой $\geq 3\%$: инфекция верхних дыхательных путей (ЯНУВИЯ 100 мг – 6,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 6,1%, плацебо – 6,7%), назофарингит (ЯНУВИЯ 100 мг – 4,5%, ЯНУВИЯ 200 мг – 4,4%, плацебо – 3,3%), головная боль (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,6%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,9%, плацебо – 3,6%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%), артралгия (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,1%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,3%, плацебо – 1,8%).

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ, была сходна с таковой при приеме плацебо (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,2%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости некоторых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата ЯНУВИЯ в обеих дозировках была схожа с таковой при приеме плацебо, за

исключением более частой тошноты при приеме препарата ЯНУВИЯ в дозе 200 мг в сутки: боль в животе (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,3%, ЯНУВИЯ 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,4%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,9%, плацебо – 0,6%), рвота (ЯНУВИЯ 100 мг – 0,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,7%, плацебо – 0,9%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%).

Изменения лабораторных показателей

Частота отклонений лабораторных показателей была сравнимой в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг и в группах плацебо. Во всех клинических исследованиях отмечали небольшое увеличение содержания лейкоцитов (приблизительно на 200/мм³ по сравнению с плацебо, средний уровень 6600/мм³), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Это изменение клинической значимости не имеет. Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средний уровень 5-5,5 мг/дл) у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подagra зарегистрировано не было. Наблюдалось небольшое уменьшение активности общей щелочной фосфатазы (приблизительно на 5 МЕ/л по сравнению с плацебо, средний уровень 56-62 МЕ/л), частично связанное с небольшим уменьшением костной фракции щелочной фосфатазы. Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гипогликемия. По данным клинических исследований препарата ЯНУВИЯ частота возникновения гипогликемии при монотерапии или комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, глитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. При комбинировании препарата ЯНУВИЯ с производными сульфонилмочевины, вызывающими гипогликемию, частота сульфонилмочевинной гипогликемии (как и в случае комбинирования других гипогликемических средств с производными сульфонилмочевины) в группе комбинированного лечения была выше, чем в группе плацебо (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ). Т.о., с целью снижения риска развития сульфонилмочевинной гипогликемии дозу производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Применение у лиц пожилого возраста.

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата ЯНУВИЯ у пожилых пациентов (≥ 65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Пожилые пациенты чаще склонны к развитию почечной недостаточности. Соответственно, как и в других возрастных группах необходима коррекция дозы у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Перед началом терапии, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату.

Список литературы

1. Worldwide Product Circular, Merck & Co., Inc., 2006. 2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638-2643.
3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194-205. 4. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632-2637.

 **MSD** ЯНУВИЯ® (ситаглиптин, MSD) – зарегистрированные торговые марки Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2

Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94

Copyright © Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc.

Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США.

Все права защищены. 01-2013-JAN-01-2011-RUS-007-JA

1 раз в день

Янuvia®

(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.
Улучшает физиологический контроль.



МГМСУ,
Москва

Саксаглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4 в лечении сахарного диабета 2 типа

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной мультигормональной системой, включающей гормоны поджелудочной железы и инкретины. После открытия в 1902 г. секретина Эрнест Генри Старлинг (Ernest Henry Starling) предположил, что сигналы, возникающие в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) после поступления пищевых нутриентов, активно влияют на эндокринный ответ поджелудочной железы [2]. Для обозначения гормональной активности кишечника, которая повышает секрецию инсулина, в 1932 г. в научный оборот введен термин инкретин. В настоящее время не вызывает сомнений то, что эндокринное регулирование функции островков Лангерганса может участвовать в процессе поддержания гомеостаза глюкозы.

ЭФФЕКТ ИНКРЕТИНА

После приема глюкозы внутрь отмечается более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое наблюдается после внутривенной инфузии глюкозы, сопровождающейся идентичным повышением уровня глюкозы крови [17]. Этот эффект, названный «инкретиновым», свидетельствует о большой значимости сигналов ЖКТ в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа наблюдается почти полная потеря инкрети-

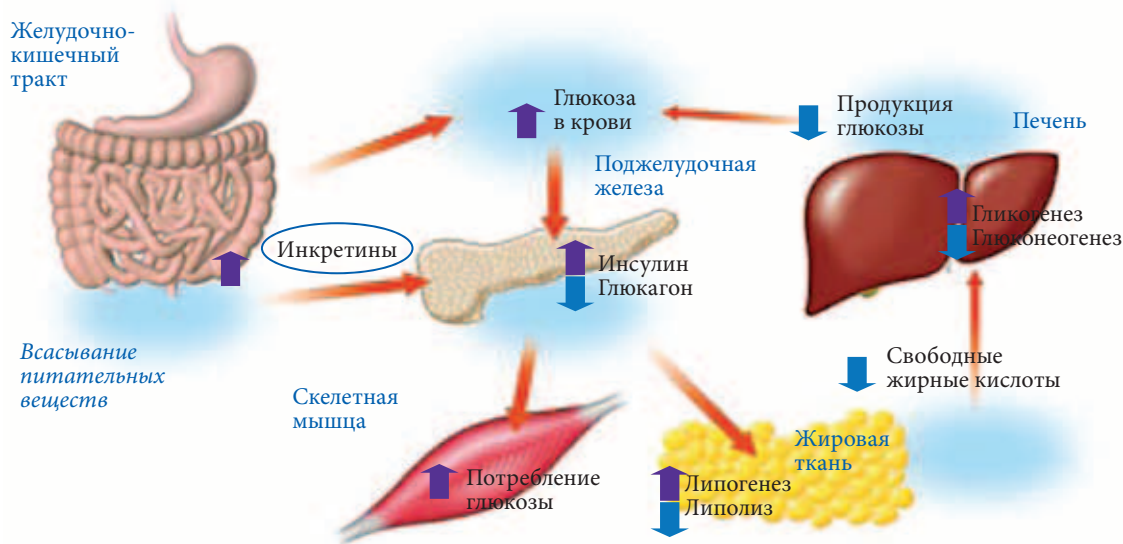
нового эффекта [7]. Это значит, что в основе секреторной недостаточности β -клеток при СД 2 типа лежит преимущественно недостаток инкретина. Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Около 60% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретинов [17], который значительно снижен у больных с СД 2 типа и НТГ [3, 12, 17].

Двумя самыми важными гормонами-инкретинами являются:

- глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (ГИП, GIP);
- глюкагоноподобный пептид (ГПП-1, GLP-1) [8, 9].

Глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид состоит из 42 аминокислот, принадлежит (как и ГПП-1) к семейству пептидных гормонов глюкагон-секретинов, которых объединяет схожесть аминокислотной последовательности с молекулой глюкагона, составляющая от 21% до 48% [2]. Несмотря на то что эти пептиды происходят из одного предшественника – проглюкагона, они существенно различаются по влиянию на основные метаболические процессы.

Предшественником ГИП является полипептид с 153 аминокислотами [10], но специфические функции других фрагментов предшественника пока не идентифицированы. Рецептор ГИП клонирован и относится к семейству рецепторов глюкагона-секретина. Его экспрессия наблюдается в островках Лангерганса, а также в кишечнике, жировой ткани, сердце, гипофизе, коре надпочечников и нескольких областях мозга [11]. ГИП секретируется К-клетками, самая высокая плотность которых наблюдается в двенадцатиперстной кишке, однако они обнаружены и в слизистой всего тонкого кишечника [12]. Стимулятора-



Инкретины играют ключевую роль в регуляции обмена глюкозы после приема пищи

Рис. 1. Регуляция обмена глюкозы инкретинами после приема пищи [41].

ми секреции ГИП являются углеводы и жиры химуса. Обычно наблюдается 10–20-кратное повышение плазменной концентрации ГИП в ответ на прием пищи [13].

Взаимодействие ГИП с его рецептором на β -клетках вызывает повышение уровня цАМФ, которое в свою очередь увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция и усиливает экзоцитоз гранул, содержащих инсулин [14].

Среди пептидов, которые вырабатываются в ЖКТ в ответ на поступление пищи, наибольшее внимание ученых привлекает глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1; ГПП-1). Подобно ГИП он взаимодействует с G-протеинсвязывающим рецептором β -клеток, вызывающим накопление цАМФ. Известно, что у здоровых людей ГПП-1 является одним из сильных стимулятором секреции инсулина [2, 5, 12].

ГПП-1 представляет собой продукт гена, кодирующего глюкагон [2, 12]. Экспрессия этого гена происходит не только в β -клетках поджелудочной железы, но также и в L-клетках слизистой тонкого кишечника [15]. По-видимому, L-клетки – самые многочисленные эндокринные клетки кишечника, а по распространенности в кишечнике их популяция является второй после энтерохромафиновых клеток [15]. В L-клетках первичный продукт трансляции

гена проглюкагон расщепляется не с образованием глюкагона, как в α -клетках, а с отщеплением от C-конца двух глюкагоноподобных пептидов ГПП-1 и ГПП-2 [2, 12, 20], которые характеризуются практически 50% гомологией по аминокислотной последовательности с глюкагоном [1, 2].

ГПП-1 имеет короткий период полужизни, который составляет около 60–90 секунд [1, 3, 5]. Элиминация ГПП-1 из системной циркуляции осуществляется тремя основными механизмами: почечная и печеночная экскреции, а также деградация гормона в крови. Под влиянием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) происходит его быстрая инактивация с образованием неактивных метаболитов амида ГПП-1 (9–36) и ГПП-1 (9–37), выступающих в роли антагонистов ГПП-1 рецепторов [7, 15].

ГПП-1 выделяется в системную циркуляцию после приема пищи [1, 2, 15]. Многочисленные исследования показали, что секреция ГПП-1 дистальными отделами ЖКТ контролируется нервными и эндокринными сигналами, которые инициируются поступлением пищи в проксимальные отделы ЖКТ, а также прямым воздействием пищевых нутриентов на L-клетки [3, 5, 21].

Быструю секрецию ГПП-1 одинаково эффективно стимулирует прием как смешанной пищи, так

и пищи, богатой жирами и углеводами. Более значительное выделение ГПП-1 наблюдается после приема жидкой пищи, нежели твердой (при идентичности состава) [2, 15].

Основным фактором, стимулирующим секрецию ГПП-1, являются углеводы пищи. В реализацию инициирующих эффектов глюкозы и галактозы вовлечен ко-транспортер кишечного эпителия натрий / глюкоза [2, 15]. Такие сахара, как фруктоза, 2-деоксиглюкоза и лактоза, не влияют на секрецию ГПП-1 L-клетками тонкого кишечника [15]. Наряду с глюкозой, пищевой жир и смешанная пища, включающая белки, также стимулирует секрецию ГПП-1 [2, 3, 15, 17, 20].

Физиологические эффекты ГПП-1 реализуются после его взаимодействия с ГПП-1-рецепторами, которые экспрессируются во многих органах и тканях, включающих поджелудочную железу, желудок, тонкий кишечник, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце [1, 3, 19]. Функция этих рецепторов во многих из этих тканей остается до конца неизученной. Основным органом-мишенью для ГПП-1 являются островки Лангерганса [1, 3, 12]. Инсулинотропная активность ГПП-1, которая четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими

Эндокринология



рецепторами, расположенными на мембране β -клетки [1, 2, 5]. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирующий транспортер глюкозы GLUT 2, которые ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина [13, 15].

Инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак [6, 17, 18]. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается [15]. Таким образом, клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызвать развитие выраженной гипогликемии (рис. 1).

Действие ГПП-1 способствует адекватному секреторному ответу β -клеток на глюкозу. Это важное свойство ГПП-1 может улучшить способность β -клеток к восприятию глюкозы и их секреторный ответ на глюкозу у пациентов

крецию глюкагона панкреатическими α -клетками в ответ на повышение уровня глюкозы [13, 15].

Таким образом, ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы, модулируя секрецию как инсулина, так и глюкагона, и необходим для поддержания нормальной толерантности к глюкозе и адекватной постпрандиальной секреции инсулина.

Хорошо известно, что в регуляции работы желудка принимает участие дистальная часть тонкого кишечника [2]. ГПП-1 представляет собой один из тех гормонов, которые контролируют скорость опорожнения желудка [1, 3, 18] путем связывания с мозговыми рецепторами с последующей стимуляцией парасимпатических нервов [17, 20]. ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, снижает желудочную (стимулированную пентагастрином и пищевыми стимулами) и панкреатическую секрецию. Такой эффект ГПП-1, как замедление опорожнения желудка, перспективен для использования в терапии СД 2 типа с целью снижения прандиальной экскурсии глюкозы [19, 21, 24].

Наиболее неожиданным действием ГПП-1 оказалось, помимо подавления поглощения пищи и воды [8, 15, 22]. Согласно последним данным, ГПП-1 является сильным анорексигенным гормоном, схожим по действию с лептином, и антагонистом таких орексигенных гормонов, как нейропептид Y и кортиколиберин. ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения [1, 2, 5].

Mai-Britt Toft-Nielsen и др., используя определение высоко специфичного СООН-концевого отрезка ГИП у пациентов с диабетом 2 типа, обнаружили почти нормальные уровни ГИП (пиковые и натощак) в ответ на прием пищи при очень существенном нарушении секреции ГПП-1. При СД 2 типа нарушенный «инкретиновый эффект» является одним из патофизиологических механизмов, приводящих к неадек-

ватной секреции инсулина. При проведении тестов с изогликемической пероральной и внутривенной нагрузкой глюкозой у пациентов с СД 2 типа практически полностью отсутствовал или был значительно снижен «эффект инкретинов» [13, 19].

Введение гормонов-инкретинов пациентам СД 2 типа может полностью нормализовать у них чувствительность β -клеток к глюкозе, а также частично восстановить утраченную первую и полностью – вторую фазу секреции инсулина в условиях гипергликемического клэмп-теста [13].

Крайне важно заметить, что физиологические эффекты ГПП-1 могут воздействовать на практически все хорошо известные патофизиологические нарушения при СД 2 типа, а именно: дисфункция β -клеток; сниженный «эффект инкретинов»; гиперсекреция глюкагона, приводящая к избыточному эндогенному образованию глюкозы и гипергликемии натощак и постпрандиально; ускоренное опорожнение желудка; повышенный аппетит и избыточная масса тела; прогрессивное снижение количества β -клеток поджелудочной железы [4, 22, 24, 25].

СОЗДАНИЕ ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ДПП-4 – САКСАГЛИПТИНА – СЕРЬЕЗНЫЙ ПРОРЫВ В ТЕРАПИИ СД 2 ТИПА

В связи с тем, что ГПП-1 инактивируется в организме в течение нескольких минут вследствие отщепления аминокислоты аланина под действием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), особый интерес представляют ингибиторы данного фермента, позволяющие в полной мере использовать потенциал эндогенного ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4 продлевают период полужизни инкретинов, благодаря чему усиливается их инсулинотропное действие. ДПП-4 относится к семейству серин-пептидаз, куда входят также ДПП-8 и ДПП-9. Функция ДПП-8 и ДПП-9 пока не ясна, при их экспериментальном введении у крыс развивалась

Инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается. Таким образом, клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызвать развитие выраженной гипогликемии.

с нарушенной толерантностью к глюкозе. Существует обратная зависимость между пищевой секрецией ГПП-1 и ростом инсулинорезистентности [2, 3, 12].

Другим важным физиологическим эффектом ГПП-1 является его влияние на секрецию глюкагона [1, 4, 13]. ГПП-1 подавляет се-



алопеция, наблюдалась тромбоцитоз и ретикулоцитопения, увеличение селезенки и повышенная смертность. Введение ДПП-4 в экспериментах не сопровождалось побочными эффектами.

Одним из современных ингибиторов ДПП-4 является препарат Саксаглиптин (Онглиз^а). Саксаглиптин (Онглиз^а) обладает высокой селективностью и сродством к ДПП-4, что позволяет ему сохранять ингибирующее действие в отношении фермента в течение 24 часов.

Являясь высокоселективным ингибитором ДПП-4, Саксаглиптин связывается с ферментом и блокирует его действие, что сопровождается увеличением концентрации ГПП-1 в 2–3 раза (рис. 2).

На фоне приема Саксаглиптина снижается концентрация глюкагона, усиливается глюкозозависимая активность β-клеток, что приводит к увеличению концентрации инсулина и С-пептида у больных СД 2 типа.

Воздействие Саксаглиптина на секрецию инсулина и глюкагона путем увеличения концентрации нативного ГПП-1 приводит к снижению уровня глюкозы не только в постпрандиальном периоде, но и натощак, и таким образом способствует достижению целевых значений HbA1c у больных СД 2 типа [16].

Общая характеристика препарата

При приеме внутрь Саксаглиптин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта независимо от приема пищи. Биодоступность препарата при его пероральном применении составляет не менее 75%. При многократном приеме Саксаглиптина отсутствуют признаки его накопления в организме и снижения скорости его метаболизма под действием высоких концентраций препарата.

Саксаглиптин метаболизируется главным образом в печени при участии изоферментов цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5) с образованием активного основного метаболита, ингибирующее действие которого в отношении ДПП-4 вы-

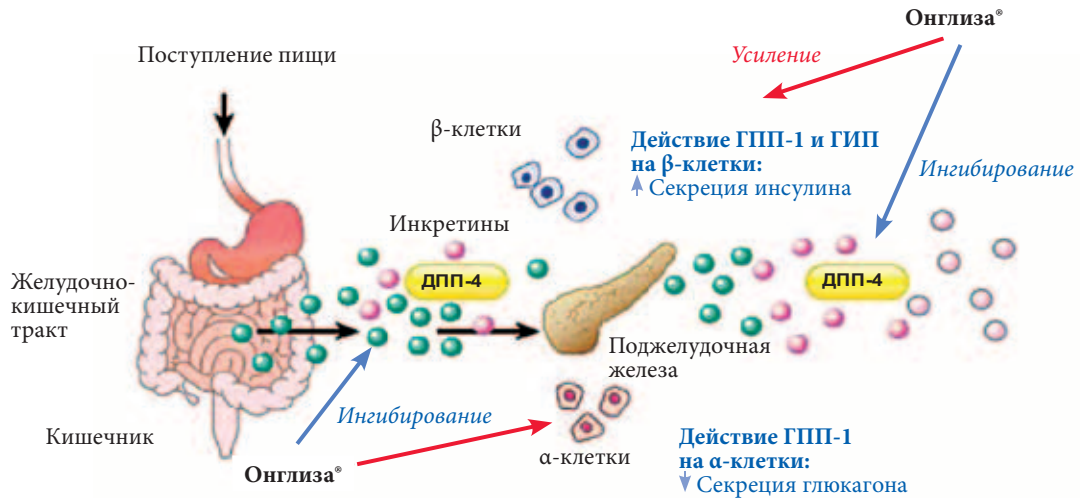


Рис. 2. Механизм действия Саксаглиптина.

ражено в 2 раза слабее, чем у Саксаглиптина.

Саксаглиптин выделяется через желудочно-кишечный тракт и почки.

Связывание Саксаглиптина и его основного метаболита с белками сыворотки крови незначительно, поэтому можно предположить, что распределение Саксаглиптина при изменениях белкового состава сыворотки крови, отмечающихся при печеночной или почечной недостаточности, не будет подвержено значительным изменениям.

Применение препарата у особых групп пациентов

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) величина площади под кривыми «концентрация – время» (AUC) Саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1,2 и 1,7 раза выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). Данное увеличение значений AUC не является клинически значимыми, поэтому коррекции дозы Саксаглиптина у этой категории пациентов не требуется.

В связи с тем, что при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) значе-

ния AUC для Саксаглиптина и его метаболита были в 1,4 и 2,9 раза, а при тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) почечной недостаточности – в 2,1 и 4,5 раза выше, чем у пациентов без признаков почечной недостаточности, необходимо снижение дозы Саксаглиптина до 2,5 мг в сутки этим больным [36].

При проведении 12-недельного двойного слепого рандомизи-

Связывание Саксаглиптина и его основного метаболита с белками сыворотки крови незначительно, поэтому можно предположить, что распределение Саксаглиптина при изменениях белкового состава сыворотки крови, отмечающихся при печеночной или почечной недостаточности, не будет подвержено значительным изменениям.

рованного, контролируемого в параллельных группах исследования по оценке эффективности и безопасности 2,5 мг Саксаглиптина у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на фоне СД 2 типа и легкой или умеренной почечной недостаточности было показано, что Саксаглиптин в дозе



2,5 мг значительно снижает уровень HbA1c в сравнении с плацебо (-0,86% на фоне препарата против -0,44% на фоне плацебо, $p = 0,007$). При этом профиль безопасности 2,5 мг Саксаглиптина у данной категории пациентов был сопоставим с показателями безопасности плацебо [39].

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени не было выявлено клинически значимых изменений параметров фармакокинетики Саксаглиптина, поэтому коррекции дозы препарата у таких пациентов не требуется [37].

У пациентов 65–80 лет не было выявлено клинически значимых различий параметров фармакокинетики Саксаглиптина по сравнению с пациентами более молодого возраста (18–40 лет), поэтому коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется [38].

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени не было выявлено клинически значимых изменений параметров фармакокинетики Саксаглиптина, поэтому коррекции дозы препарата у таких пациентов не требуется.

Ретроспективный анализ объединенных данных исследований 3 фазы моно- и комбинированной терапии Саксаглиптином также показал, что препарат эффективен в отношении всех показателей гликемического контроля (HbA1c, глюкоза плазмы натощак и после еды) как у молодых лиц, так и у пациентов старше 65 лет, при этом профиль безопасности препарата сопоставим с плацебо как у молодых лиц, так и у пациентов старше 65 лет [40].

Эффективность Саксаглиптина

Терапевтическая эффективность Саксаглиптина у больных СД 2 типа при монотерапии и в комбинации с другими пероральными сахаропонижающими пре-

паратами (ПСП) изучалась в нескольких клинических исследованиях длительностью от 24 до 102 недель.

В исследования II/III фазы было включено более 4 000 пациентов СД 2 типа в возрасте от 18 до 77 лет. У всех пациентов СД был в состоянии декомпенсации (HbA1c 8–12%). При этом эффективность препарата оценивалась как у пациентов с СД 2 типа, не получавших ранее медикаментозную терапию, так и на фоне ранее назначенного лечения ПСП [26–32].

Саксаглиптин назначался в дозах 2,5 мг, 5 мг или 10 мг 1 раз в день. Поскольку применение Саксаглиптина в дозе 10 мг не сопровождалось значимым увеличением эффективности препарата по сравнению с дозой 5 мг, последняя, по результатам клинических исследований, была признана наиболее оптимальной для лечения больных СД 2.

Критериями оценки эффективности Саксаглиптина была динамика уровней HbA1c, глюкозы плазмы натощак и после приема пищи по сравнению с исходными значениями и результатами, полученными в группе плацебо, а также число пациентов (в %), достигших целевого уровня HbA1c < 7,0% [26–32].

Эффективность монотерапии Саксаглиптином оценивалась в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов СД 2 типа, не получавших ранее медикаментозную терапию.

Проведенные исследования продемонстрировали эффективность Саксаглиптина в отношении снижения уровней постпрандиальной гликемии и гликемии натощак, а также HbA1c по сравнению с исходными данными и результатами в группах плацебо. При назначении Саксаглиптина в дозе 5 мг в сутки в течение 12–24 недель произошло снижение уровня HbA1c на 0,46–0,9%, тогда как в группах плацебо динамика HbA1c составила 0,26–0,27% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Снижение HbA1c

наблюдалось начиная с четвертой недели применения Саксаглиптина и было более выраженным у пациентов с изначально более высоким значением HbA1c. У пациентов, принимавших Саксаглиптин, начиная со второй недели применения наблюдалось статистически более значимое, чем в группе плацебо, снижение уровня глюкозы плазмы как натощак, так и в постпрандиальном периоде [26, 27].

Эффективность комбинированной терапии Саксаглиптином и метформином была оценена в двух клинических исследованиях у пациентов СД 2 типа, не получавших медикаментозного лечения до начала исследования, и у больных СД 2 типа на фоне ранее назначенной терапии метформином.

Как показали эти исследования, комбинированная терапия данными лекарственными средствами является более эффективной, чем монотерапия каждым из этих препаратов.

В исследовании, где пациентам, не получавшим ранее медикаментозного лечения, была назначена стартовая терапия двумя препаратами, снижение HbA1c на фоне комбинированного применения Саксаглиптина и метформина составило в среднем 2,5% по сравнению с исходными значениями. Степень снижения уровня HbA1c в группе комбинированной терапии зависела от исходных значений HbA1c и была более выраженной у пациентов с наиболее высокими значениями показателя до начала исследования. Уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) и после приема пищи у пациентов группы комбинированной терапии также снизился в большей степени, чем в группах монотерапии Саксаглиптином или метформином. Число пациентов (в %), достигших целевого значения HbA1c [28], было достоверно выше в группе комбинированной терапии в сравнении с результатами, полученными в группе монотерапии метформином (рис. 3).

Эффективность комбинированной терапии Саксаглипти-

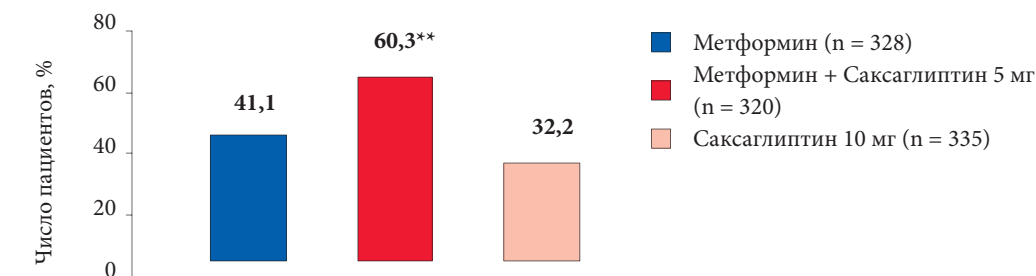


ном и метформином была продемонстрирована и в исследовании, в котором приняли участие пациенты с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем на фоне рекомендованной им ранее монотерапии метформином.

У всех пациентов, получавших 5 мг Саксаглиптина в комбинации с метформином, было отмечено снижение уровней HbA1c в среднем на 0,7%, ГПН на 1,2 ммоль/л, а постпрандиальной глюкозы на 3,2 ммоль/л по сравнению с исходными значениями показателей. Эти данные были достоверно более значимыми изменениями в сравнении с результатами в группе монотерапии метформином. Назначение Саксаглиптина на фоне терапии метформином также сопровождалось снижением постпрандиальной секреции глюкагона и увеличением постпрандиальной секреции инсулина по сравнению с исходными данными [29].

В настоящее время получены результаты долгосрочного наблюдения по оценке эффективности комбинированной терапии Саксаглиптином и метформином на протяжении 102 недель лечения. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия Саксаглиптином и метформином обеспечивает более длительный, клинически значимый гликемический контроль в сравнении с монотерапией метформином [35].

Применение Саксаглиптина в качестве второго препарата в комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины и тиазолидиндионами сопровождалось достоверно более выраженным снижением показателей углеводного обмена (HbA1c, ГПН и ППГ) по сравнению с исходными данными, чем на фоне монотерапии глибенкламидом или тиазолидиндионами ($p < 0,001$). Снижение уровня HbA1c на фоне комбинированной терапии Саксаглиптином и глибенкламидом составило в среднем 0,6%, тогда как в группе пациентов, получающих монотерапию субмаксимальными и максимальными до-



* Критерий эффективности – достижение целевого уровня HbA1c < 7% (24 неделя наблюдения).
** $p < 0,0001$ по сравнению с группами Саксаглиптин 10 мг и метформин + плацебо.

Рис. 3. Эффективность стартовой комбинированной терапии Саксаглиптин + метформин в сравнении с монотерапией метформином и Саксаглиптином*.

зами глибенкламида, произошло увеличение HbA1c на 0,1%. У пациентов, получавших 5 мг Саксаглиптина в комбинации с тиазолидиндионами, динамика HbA1c составила -0,9% по сравнению с исходными данными.

После 24 недель лечения количество пациентов, достигших уровня HbA1c < 7%, было достоверно выше в группе больных, получавших Саксаглиптин, чем в группах монотерапии глибенкламидом или тиазолидиндионами, и составило 22,8% в группе «Саксаглиптин + глибенкламид» (против 9,1% на монотерапии глибенкламидом) и 41,8% в группе «Саксаглиптин + тиазолидиндион» (против 25,6% на монотерапии тиазолидиндионами) [30–32].

Безусловный интерес представляют результаты исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии Саксаглиптином и метформином в сравнении с комбинированной терапией метформином и производными сульфонилмочевины (глипизидом). Результаты этого 52-недельного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с включением 858 пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином показали следующее:

- Саксаглиптин в комбинации с метформином не уступает по эффективности комбинированной терапии глипизи-

дом и метформином (динамика HbA1c: -0,74% на фоне «Саксаглиптин + метформин» против -0,80% на фоне «глипизид + метформин»);

- на фоне комбинированной терапии Саксаглиптином и метформином значительно реже развивалась гипогликемия (число пациентов, перенесших гипогликемию: 3% при лечении комбинацией «Саксаглиптин + метформин» против 36,3% на фоне терапии «глипизид + метформин», $p < 0,0001$);

Безусловным преимуществом Саксаглиптина является отсутствие негативного влияния на массу тела.

- при терапии Саксаглиптином и метформином наблюдается снижение массы тела (динамика массы тела: в среднем -1,1 кг на фоне терапии «Саксаглиптин + метформин» против + 1,1 кг на фоне терапии «глипизид + метформин», $p < 0,0001$);
- комбинированная терапия Саксаглиптином и метформином обеспечивает более длительный, клинически значимый гликемический контроль в сравнении с комбинированной терапией глипизидом и метформином [34].



Безопасность Саксаглиптина

Клинические исследования доказали не только эффективность Саксаглиптина в лечении СД 2 типа, но и его безопасность.

При назначении Саксаглиптина в дозе, в 80 раз превышающей терапевтическую (400 мг в сутки) в течение 2 недель, не было выявлено неблагоприятных побочных реакций или клинически значимых патологических изменений со стороны лабораторных показателей. Частота возникновения побочных реакций у пациентов, получавших Саксаглиптин, была сопоставима с результатами, полученными в группе плацебо. При применении Саксаглиптина в

нем становится одной из причин ухудшения гликемического контроля [26–29].

Не менее важным преимуществом применения Саксаглиптина является низкий риск гипогликемии на фоне лечения этим препаратом [26–29]. На фоне комбинированной терапии Саксаглиптином и глибенкламидом была отмечена более высокая частота гипогликемических состояний – у 14,6% пациентов, принимавших Саксаглиптин в дозе 5 мг, и у 10,1% пациентов в группе монотерапии глибенкламидом. В связи с этим следует помнить, что применение Саксаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины может потребовать снижения ранее рекомендованной дозы данной группы препаратов [30].

Метаанализ восьми клинических исследований показал, что применение Саксаглиптина в качестве монотерапии или в комбинации с другими ПСП не сопровождается увеличением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Безопасность применения Саксаглиптина у пациентов с СД 2 типа в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний очень важна, поскольку СД 2 типа уже является независимым фактором риска ССЗ [33].

Показания к применению

Саксаглиптин показан при сахарном диабете 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином;
- добавления к монотерапии метформином, тиазолидиндионами, производными сульфониломочевины, при отсутствии адекватного гликемического контроля данной терапии.

Противопоказания к применению

В связи с тем, что применение Саксаглиптина в период беременности не изучено, не следует принимать препарат в этот период.

Неизвестно, проникает ли Сак-

саглиптин в грудное молоко. Поскольку такая возможность не исключена, следует прекратить грудное вскармливание на период лечения Саксаглиптином или отменить терапию, учитывая соотношение риска для ребенка и пользы для матери.

Препарат противопоказан, если имеется:

- повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата;
- сахарный диабет 1 типа (применение не изучено);
- применение совместно с инсулином (не изучено);
- диабетический кетоацидоз;
- врожденная непереносимость галактозы, врожденная лактазная недостаточность и врожденная глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность, лактация;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных клинических исследований позволяют сделать вывод об эффективности Саксаглиптина в отношении улучшения показателей гликемического контроля у больных СД 2 типа при назначении препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противодиабетическими препаратами. При этом применение Саксаглиптина не увеличивает риск возникновения гипогликемии и сердечно-сосудистых заболеваний, не влияет на массу тела. Препарат хорошо переносится и характеризуется частотой развития неблагоприятных побочных реакций, сопоставимой с плацебо. Назначение препарата не требует коррекции в зависимости от возраста, пола пациента, наличия заболеваний печени, сопровождающихся нарушением функции, и легкой почечной недостаточности.

Таким образом, благоприятное соотношение риск/польза при применении Саксаглиптина расширяет терапевтические возможности при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Ⓢ

Метаанализ восьми клинических исследований показал, что применение Саксаглиптина в качестве монотерапии или в комбинации с другими ПСП не сопровождается увеличением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

комбинации с метформином, глибенкламидом и тиазолидиндионами частота возникновения неблагоприятных побочных реакций была сопоставима с данными, полученными в группах монотерапии этими препаратами.

Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями были головная боль, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, урологические инфекции и ринофарингит [26–32].

Безусловным преимуществом Саксаглиптина является отсутствие негативного влияния на массу тела, которое имеет огромное значение у этой категории больных, поскольку увеличение массы тела на фоне лечения производными сульфонилмочевины и тиазолидиндионами не только затрудняет достижение целевых значений гликемии, но и со време-

Для Ваших пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не компенсированных на монотерапии



ОНГЛИЗА[™]
(саксаглиптин) 5 мг
таблетки

больше, чем помощь

- Обеспечивает всесторонний контроль гликемии (тошаковой, постпрандиальной гликемии и HbA_{1c}) при добавлении к монотерапии метформином, производным сульфонилмочевины или тиазолидиндионам^{1,2,3,4}
- Хорошо переносится, сопоставимо с плацебо, не увеличивает риск возникновения гипогликемии и не влияет на массу тела пациента¹
- Удобство применения – таблетка 5 мг 1 раз в день¹

1. Onglyza, Summary of Product Characteristics. 2. DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2009; doi: 10.2337/dc08-1984. 3. Ravichandran S, et al. Diabetologia. 2008; 51 (Suppl 1): S342, Abstract 858. (Poster presented at EASD. September 7-11, 2008, Rome, Italy). 4. Allen E, et al. Diabetologia. 2008; 51 (Suppl 1): S342-343, Abstract 859. (Poster presented at EASD. September 7-11, 2008, Rome, Italy)

Информация для медицинских работников. Препарат имеет противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в российские представительства компаний Альянса:

Бристол-Майерс Сквибб
Россия, 105064, Москва, Земляной Вал, д. 9
тел. +7 (495) 755-92-67; факс +7 (495) 755-92-62
www.bms.com

АстраЗенека ЮК Лтд
Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова д.24, корп.1
тел. +7 (495) 799-56-99; факс +7 (495) 799-56-98
www.astrazeneca.ru

 **Bristol-Myers Squibb**

AstraZeneca 



МГМСУ,
кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Сахарный диабет 2 типа: целесообразность терапии инсулиновым аналогом продленного действия – детемиром

К. м. н. А.Н. ОРАНСКАЯ

Сахарный диабет (СД) – это заболевание, которое характеризуется, прежде всего, повышением уровня глюкозы, что в свою очередь всегда является следствием изменения активности секреции и/или действия инсулина. Именно поэтому, несмотря на появление все новых классов препаратов для лечения сахарного диабета, терапия инсулином по-прежнему занимает весомое место в лечении СД 2 типа и остается основой лечения СД 1 типа. Цели терапии СД – достижение и поддержание практически нормальных уровней гликемии для профилактики поздних осложнений заболевания [1, 2] и снижение риска развития гипогликемий.

История появления и применения инсулинов началась в 1921 г., когда ученым Университета в Торонто Фредерику Бантингу и Чарльзу Бесту впервые удалось выделить из поджелудочной железы экстракт, снижающий уровень глюкозы в крови у собак с экспериментальным сахарным диабетом. Первому пациенту экспериментальный препарат был введен в январе 1922 г. С тех пор в терапии СД применяли естественные препараты инсулинов, которые получали из поджелудочной железы крупного рогатого скота и сви-

ней. «Первые» препараты инсулина позволяли продлить жизнь пациентов, страдающих СД, но имели достаточно много побочных эффектов. В 1953 г. Фредериком Сангером была расшифрована химическая структура инсулина, что позволило улучшить качество применяемых препаратов инсулина. Но по-настоящему эра фармакологической «гонки» за лучший препарат инсулина началась только в 1977 г. с открытия структуры ДНК и внедрения рекомбинантных технологий. Это позволило определить индивидуальные последовательности аминокислот

в белках, изменять их и оценивать биологические эффекты полученных продуктов, что привело к возникновению в фармакологии целого направления, занимающегося синтезом новых молекул с улучшением свойств ранее изученных веществ, лекарственных препаратов. Таким образом, начиная с прошлого столетия, фармакологический рынок препаратов инсулина значительно изменился – от бычьих и свиных через генно-инженерные к аналоговым инсулинам. Препараты инсулина, применяемые в настоящее время, различаются в основном по четырем признакам: происхождению, скорости наступления действия и его продолжительности, способу очистки и степени чистоты препаратов, а также концентрации инсулина. В середине 1990-х гг. в лекарственную терапию сахарного диабета вошли аналоги инсулина.

Одним из препаратов инсулина, рекомендованных к применению для достижения компенсации углеводного обмена у пациентов, страдающих СД 2 типа, является детемир (Левемир®, компания «Ново Нордиск»). Это первый ацилированный аналог человеческого инсулина длительного действия (рис. 1). Его получают в



процессе экспрессии рекомбинантой ДНК *Saccharomyces cerevisiae* с последующей химической модификацией. При этом происходит удаление аминокислоты треонин из положения В30 и прикрепление к аминокислоте лизин в положении В29 жирно-кислотного остатка, состоящего из 14 атомов углерода – С14 (миристиновая кислота), боковые цепи которых связываются между собой с образованием дигексамеров, а также с тканевым альбумином [3]. Самоассоциация инсулина и связывание с альбумином определяет способность к пролонгированию абсорбции инсулина из депо в подкожно-жировой клетчатке в месте инъекции [4]. После подкожного введения благодаря активному связыванию с альбумином (более 98%) в месте инъекции сывороточная концентрация инсулина детемир в крови повышается медленнее. Максимальная сывороточная концентрация достигается между 6 и 8 ч, при этом инсулин не имеет выраженных пиков действия. Еще одной отличительной чертой действия данного инсулина является минимальная вариабельность абсорбции, которая позволяет избежать значимых колебаний уровня гликемии и развития гипогликемических состояний, что, в свою очередь, формирует приверженность пациентов к применению данного препарата для лечения.

Инсулин детемир представляет собой стерильный, прозрачный нейтральный раствор с рН = 7,4, который не образует преципитатов в месте инъекции, создавая жидкостное депо дигексамеров в подкожно-жировой клетчатке [5]. Кроме того, формируются обратимые связи с альбумином, что также способствует пролонгированию действия. После абсорбции в систему кровотока происходит быстрая диссоциация с образованием мономеров. В циркуляции также отмечается определенная пролонгация действия детемира за счет связывания с альбумином. Но это играет меньшую роль, чем связывание препарата с альбумином в подкожном депо.

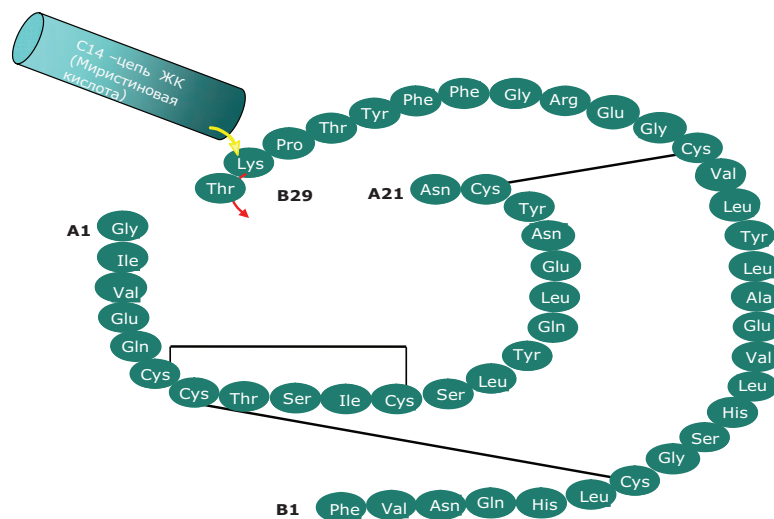


Рис. 1. Структура молекулы инсулина детемир – LysB29(N-tetradecanoyl)des(B30) человеческого инсулина.

Еще одним важным аспектом является минимальное влияние инсулина детемир на вес пациентов. Этот факт представляется особенно значимым, учитывая выраженный жиромобилизующий эффект гормона и частое наличие избыточного веса или ожирения у пациентов с СД 2 типа. Терапия инсулином детемир сопровождалась меньшей динамикой массы тела по сравнению с нейтральным протаминном Хагедорна (инсулин НПХ), а также низкой интраиндивидуальной вариабельностью показателей гликемии натощак [9]. Edith M. Heintjes и соавт. провели ретроспективную оценку веса у пациентов, находившихся на терапии аналогами инсулина пролонгированного действия (гларгин и детемир) и пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в течение 3 лет (ретроспективный анализ регистра PHARMO 2004–2008, Нидерланды). Были проанализированы истории болезни 720 пациентов, страдающих СД 2 типа, из которых 252 человека находились на терапии инсулином детемир и ПССП, а 460 человек получали терапию инсулином гларгин и ПССП. Через два года лечения прибавка веса у пациентов первой группы со-

ставила 0,2 кг, а у пациентов второй группы – 1,2 кг [10].

Аналогичные результаты были получены при оценке веса и у пациентов с СД 1 типа. Philippe Vague с соавт. провели 6-месячное сравнительное исследование с параллельными группами, включавшими 448 человек с СД 1

Одним из препаратов инсулина, рекомендованных к применению для достижения компенсации углеводного обмена у пациентов, страдающих СД 2 типа, является детемир (Левемир®, компания «Ново Нордиск»).

типа. Пациенты были рандомизированы на две группы: получавшие терапию инсулином детемир и НПХ в сочетании с быстродействующим аналогом инсулина аспарт (НовоРapid®) перорально. К концу исследования масса тела была достоверно ниже у пациентов в группе инсулина детемир [11]. Отметим также отсутствие прибавки массы тела при использовании инсулина де-



темир два раза в день, согласно данным 16-недельного исследования, проведенного с участием пациентов с СД 1 типа (n = 408). Они были рандомизированы в группы, получавшие инсулин детемир дважды в день в двух разных режимах: перед завтраком и перед сном или с 12-часовым интервалом, и инсулин НПХ, который вводился перед завтраком и перед сном. В качестве болюсного инсулина назначался ультракороткий инсулиновый аналог аспарт (НовоРапид®). В группе терапии инсулином НПХ у пациентов отмечалось увеличение массы тела. В группах терапии инсулином детемир изменения массы тела не зафиксировано. Таким образом, общий гликемический контроль на фоне терапии инсулином детемир оказался лучше в сравнении с терапией инсулином НПХ независимо от режима введения [12].

Для сравнения инсулина детемир и инсулина гларгин при

СД 2 типа Julio Rosenstock и соавт. провели 52-недельное международное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах. Сорок пять процентов пациентов получали аналог инсулина детемир 1 раз в сутки и 55% – 2 раза в сутки в зависимости от уровня глюкозы в крови перед обедом. Инсулин гларгин назначался 1 раз в сутки. По влиянию на гликемический контроль и частоте гипогликемий существенных различий между препаратами не наблюдалось. В группе пациентов, получавших инсулин детемир, отмечена существенно меньшая прибавка массы тела по сравнению с группой пациентов, находившихся на аналоге инсулина гларгин, – 3,0 и 3,9 кг соответственно. Авторы сделали вывод: оба препарата улучшают контроль уровня глюкозы крови, однако инсулин детемир имеет некоторое преимущество относительно динамики массы тела [13].

Louis Monnier и соавт. обнаружили, что у больных СД 2 типа при прогрессирующем ухудшении контроля уровня глюкозы нарушается в большей степени постпрандиальный контроль [14].

Многие пациенты имеют неадекватный контроль гликемии из-за боязни возникновения гипогликемических состояний и/или на фоне их развития. Инсулиновые аналоги являются инсулинами беспикового действия, что значительно снижает риск развития данных состояний. Во всех исследованиях при сравнении инсулина НПХ и инсулиновых аналогов отмечается меньше гипогликемических состояний на фоне терапии инсулиновыми аналогами (Philippe Vague и соавт. [11], David Russell-Jones и соавт. [22], Philip Home и соавт. [12] и др.). Проведен ряд сравнительных исследований по оценке частоты и степени тяжести гипогликемий при применении инсулиновых аналогов пролонгированного действия.

Табл. 1. Сравнение инсулина детемир с инсулином НПХ и инсулином гларгин [23]*.

Тип СД	Число больных	Длительность исследования	Препарат сравнения	Уровень HbA1c	Уровень глюкозы плазмы натощак	Масса тела	Колебания уровня глюкозы в плазме	Гипогликемия
1	448	6 мес	НПХ	СН	СН	Д	Д	Д
1	408	16 нед	НПХ	СН	Д	Д		Д
1	59	6 нед	НПХ					Д
1	507	24 мес	НПХ	Д	Д	Д		Д
1	747	6 мес	НПХ	СН	Д	Д	Д	Д
1	252	6 мес	НПХ	СН	СН	Д		СН
1	347	26 нед	НПХ	СН	Д	Д		Д
1	130	16 нед	НПХ	СН			Д	Д
1	308	12 мес	НПХ	СН	СН	Д		Д
1	320	26 нед	Г	СН	Г	СН	Д	Д
2	498	20 нед	НПХ	СН	Д	Д		Д
2	582	52 нед	Г	СН	СН	Д	СН	СН
2	475	24 нед	Г	СН	СН	Д		Д
2	385	26 нед	Г	Г	СН	Д	СН	СН

* НПХ – инсулин НПХ; Г – гларгин; СН – недостоверная разница; Д – достоверная разница.

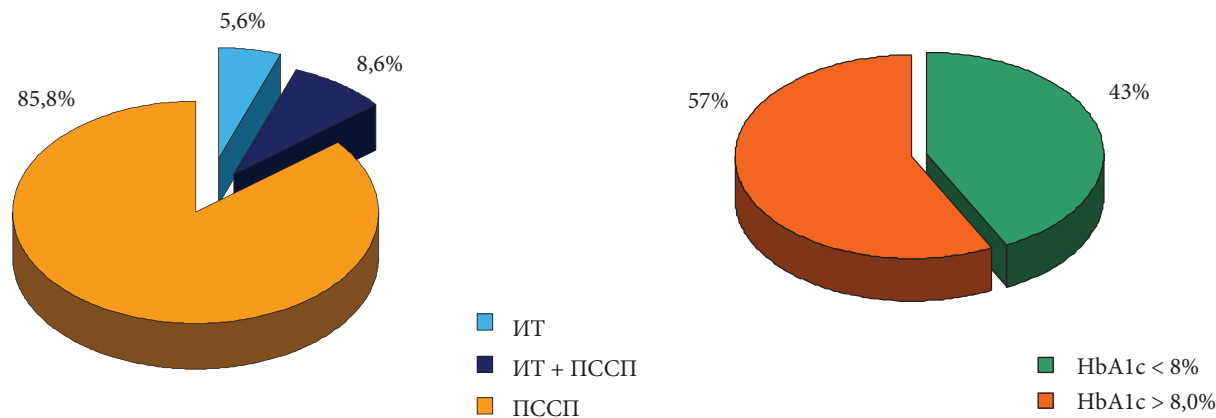


Рис. 2. Структура лечения больных с СД 2 типа [20].

Рис. 3. Соотношение больных с СД 2 типа с различным уровнем HbA1c [20].

Thomas R. Pieber и соавт. провели многоцентровое открытое исследование в параллельных группах, в котором приняли участие 320 пациентов с СД 1 типа, получавших инсулин короткого действия во время приема пищи и инсулин детемир 2 раза в сутки или аналог инсулина гларгин 1 раз в сутки. Пациенты проводили самоконтроль гликемии. Было отмечено, что уровни глюкозы в крови были ниже в группе, находящейся на аналоге инсулина гларгин, чем в группе, применявшей аналог инсулина детемир (7,0 ммоль/л и 7,7 ммоль/л соответственно; $p < 0,001$), однако различий в показателях глюкозы, измеренных в 9 точках в течение суток, не было. Колебания уровня глюкозы в крови в группе инсулина детемир были ниже перед ужином ($p < 0,05$). Общая частота гипогликемии между группами не различалась, но в группе инсулина детемир частота тяжелой гипогликемии была на 72% ниже, а ночной гипогликемии – на 32% ниже, чем в группе инсулина гларгин ($p < 0,05$). Это подтверждает, что аналог инсулина детемир обеспечивает плоский и пролонгированный фармакодинамический профиль с высокой межиндивидуальной предсказуемостью действия. В группе инсулина гларгин отмечена большая прибавка массы тела (0,96 кг), чем в группе инсулина детемир (0,52 кг), но разница не была ста-

статически значимой ($p = 0,193$) [15].

В 2007–2008 гг. были опубликованы результаты международного открытого проспективного исследования PREDICTIVE™, которое проводилось с целью оценки безопасности и эффективности инсулина детемир в рутинной клинической практике [16–18]. В исследовании приняли участие более 30 тыс. больных СД 1 и 2 типа, начавших лечение инсулином детемир. В когорте, включавшей 20 531 пациента из 11 стран мира, в начале лечения инсулином детемир зафиксировано 214 серьезных нежелательных явлений, среди которых была и выраженная гипогликемия [18]. Однако при сравнении с предыдущей терапией лечение инсулином детемир сопровождалось статистически значимым снижением частоты серьезной гипогликемии с 3 до 0,7 эпизодов у пациента в год, а также существенным снижением уровня HbA1c, глюкозы натощак, массы тела и колебаний уровня глюкозы крови. При этом 49% пациентов СД 1 типа и 77% пациентов СД 2 типа получали аналог инсулина детемир 1 раз в сутки, а 50 и 23% больных соответственно – 2 раза в сутки. Отмечено 9 случаев общих нежелательных явлений, из которых 6 были местными кожными реакциями. У больных с сахарным диабетом 2 типа, ранее получавших инсулин гларгин [17], инсулин детемир существен-

но снижал уровень HbA1c, вариабельность уровня глюкозы крови и массу тела. У больных диабетом 1 типа, входивших в европейскую когорту [17], замена инсулина гларгин на инсулин детемир также приводила к существенному снижению уровня HbA1c, глюкозы натощак и колебаний уровня глюкозы, но различий в массе тела выявлено не было.

Безусловный интерес представляет приведенная в работе Allen B. King [23] сводная таблица, включающая результаты различных исследований, посвященных оценке и сравнению инсулина НПХ и аналоговых инсулинов гларгин и детемир (табл. 1).

Таким образом, основными отличительными особенностями инсулина детемир являются значимо меньшее влияние на прибавку массы тела, меньшая вариабельность уровня глюкозы и меньшая частота гипогликемии.

Когда и кому мы можем уверенно рекомендовать терапию аналогом инсулина детемир?

Прежде всего пациентам с сахарным диабетом 2 типа, нуждающимся в начале инсулинотерапии с последующей возможной интенсификацией, которые ориентированы на измерение уровня гликемии натощак, а также имеющим избыточную массу тела.

Необходимость соблюдения режима питания и физических нагрузок очевидна для пациентов с СД и является первым этапом



в лечении данного заболевания. Однако достигнуть компенсации углеводного обмена только при соблюдении данных условий практически не удается. Частично это связано с поведением пациентов («знать не означает соблюдать»), но чаще, особенно при СД 2 типа, – с поздней диагностикой данного заболевания.

Критерии компенсации отличаются в разных странах мира. Так, по рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) целевой уровень глюкозы плазмы натощак должен составлять 5,0–7,2 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы после еды (в любое время!) должен быть менее 10,0 ммоль/л. Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) рекомендует достигать уровня глюкозы плазмы на-

достаточного эффекта на втором этапе добавляют ПССП разных групп. Необходимо отметить, что большинство препаратов стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и могут «приводить» к истощению β -клеток. Кроме того, многие из них имеют длительный период действия (более 12 часов), что, в свою очередь, приводит к увеличению аппетита, прибавке веса и усилению инсулинорезистентности. Формируется «порочный» круг декомпенсации СД.

В 2010 г. на базе ЭНЦ РАМН под руководством И.И. Дедова был проведен скрининг пациентов, страдающих СД. При оценке HbA1c отмечено, что большинство пациентов имеют уровень данного показателя выше 8% (рис. 2, 3).

Большинство пациентов находилось на терапии ПССП и только 14,2% были на терапии с применением инсулина. Достоверно известно, что инсулин обладает протективным воздействием на β -клетки и при рациональном подборе дозы приводит к компенсации углеводного обмена при относительно сохранной массе тела. Своевременное назначение инсулина способствует улучшению гликемического профиля, как тощакового, так и постпрандиального. При развитии СД 2 типа нарушается не только 1 фаза секреции инсулина, но и базальная продукция. Для данных пациентов часто бывает достаточным восстановить нормальный базальный уровень инсулина для возможной коррекции постпрандиальной гликемии.

Целесообразным является начало инсулинотерапии при уровне HbA1c более 7,5% или при гликемии натощак более 7,5–8,0 ммоль/л (на фоне предшествующей терапии максимальными дозами или комбинации ПССП) [19].

Начальная доза терапии инсулином детемир определяется фармакологическими свойствами. По рекомендации фирмы производителя («Ново Нордиск») она составляет 0,2 ЕД/кг массы тела [24].

Были проведены несколько исследований по определению оптимальных доз при начале терапии аналогом инсулина детемир. Исходя из полученных данных и нашего опыта можно рекомендовать начинать терапию аналогом инсулина детемир с 10–12 ЕД один раз в день или с перерасчетом на массу тела 0,2–0,4 ЕД на килограмм реального веса, но не более 15 ЕД при стартовой терапии в одну инъекцию. Титрация дозы должна проводиться раз в неделю (± 2 –4 ЕД) до достижения целевых значений (гликемия натощак от 5,0 до 6,5 ммоль/л). Наши данные согласуются с данными Lawrence Blonde и соавт., которые указывают, что 64% пациентов достигли уровня HbA1c ниже 7% при титрации дозы аналогового инсулина детемир, вводимого один раз в день [21].

В ряде случаев можно рекомендовать проведение коррекции (снижение доз) принимаемых ПССП и/или смену группы данных препаратов. Учитывая минимальный риск развития гипогликемических состояний, детемир оптимально подходит пожилым пациентам, а также пациентам любого возраста, ведущим активный образ жизни.

Заключение

1. Аналог инсулина пролонгированного действия детемир является оптимальным для коррекции гликемического профиля у пациентов СД 2 типа.
2. Назначение данной терапии оптимально при отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне соблюдения режима питания и физических нагрузок и использования ПССП.
3. Применение инсулина детемир в оптимальных дозах, при правильной титрации практически не вызывает развития гипогликемических состояний.
4. Данный препарат не способствует увеличению массы тела.
5. Достижение компенсации углеводного обмена возможно при назначении инсулина детемир один раз в день. 🌟

Терапию аналогом инсулина детемир можно рекомендовать пациентам с сахарным диабетом 2 типа, нуждающимся в начале инсулинотерапии с последующей возможной интенсификацией, которые ориентированы на измерение уровня гликемии натощак, а также имеющим избыточную массу тела.

тощак (ГПН) менее 6,1 ммоль/л, уровня глюкозы плазмы после еды (через 2 часа) менее 7,8 ммоль/л. Международная диабетологическая федерация (IDF) предписывает уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,5 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы после еды (через 2 часа) менее 7,8 ммоль/л. Значимо отличаются и целевые значения HbA1c: ADA – 7%, AACE – 6,5%, IDF – 6,5%.

Для Российской Федерации критериями компенсации углеводного обмена являются уровень HbA1c менее 7%, ГПН менее 6,5 ммоль/л в капиллярной крови [19].

Первым этапом в лечении СД является диетотерапия, нормализация веса и увеличение физических нагрузок. При отсутствии



УДОБНАЯ
ШПРИЦ-РУЧКА
ФЛЕКСПЕН® 7

НАЧАЛО
ТЕРАПИИ
1 РАЗ В ДЕНЬ⁶

НА 40%
МЕНЬШЕ
ДИНАМИКА
НАБОРА
ВЕСА⁵

БЕЗОПАСНОСТЬ³
И НИЗКИЙ РИСК
ГИПОГЛИКЕМИИ⁴

ЭФФЕКТИВНЫЙ
КОНТРОЛЬ
HbA_{1c}^{1,2}

**ЖИТЬ,
побеждая
диабет!**

Ссылки: 1. Blonde L, et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 623-631. 2. Hermansen K, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1269-74. 3. Deggaard A, and et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia*. Published online 17 October 2009. 4. Phillips-Tanaka A, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1569-81. 5. Rosenstock J, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-416. 6. Данный режим дозирования рекомендован EMA. Рекомендации по применению инсулина Левемир®, зарегистрированные на территории РФ, представлены в инструкции по медицинскому применению препарата на русском языке. 7. Lawton S, Berg B. Comparative evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. *Diabetes* 2009; 50 (Suppl 2): A440.

Левемир®. Ожидай & получай больше

Краткая информация для специалистов о препарате Левемир®
Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)
Регистрационный номер ЛС-000596.
Торговое название: Левемир® ФлексПен®.
МНН: Инсулин детемир.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.
Состав: В 1 мл препарата содержится: активное вещество – инсулин детемир – 100 ЕД; вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия гидрофосфат дигидрат, натрия хлорид, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид, вода для инъекций. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД. Одна единица инсулина детемир содержит 0,142 мг бесводного инсулина детемир. Одна единица инсулина детемир (ЕД) соответствует одной единице человеческого инсулина (МЕ).

Показания к применению: сахарный диабет.

Способ применения и дозы: Левемир® ФлексПен® предназначен для подкожного введения. Доза и кратность введения препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Лечение препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, рекомендуется начинать с одного раза в сутки в дозе 10 ЕД или 0,1-0,2 ЕД/кг. Доза препарата Левемир® ФлексПен® должна подбираться индивидуально на основании показателей глюкозы плазмы. На основа-

нии результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию доз:

Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир® ФлексПен®, ЕД
> 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+ 8
9,1-10,0 ммоль/л (163-180 мг/дл)	+ 6
8,1-9,0 ммоль/л (145-162 мг/дл)	+ 4
7,1-8,0 ммоль/л (127-144 мг/дл)	+ 2
6,1-7,0 ммоль/л (109-126 мг/дл)	+ 2
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3,1-4,0 ммоль/л (56-72 мг/дл)	- 2
< 3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	- 4

Если препарат Левемир® ФлексПен® используется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребности пациента. Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо

время ужина, либо перед сном, либо через 12 часов после утренней дозы. Левемир® ФлексПен® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или плеча. Места инъекций следует менять даже при введении в одну и ту же область. **Коррекция дозы:** как и при использовании других инсулинов, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально. Коррекция дозы может быть также необходима и при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании. **Перевод с других препаратов инсулина:** перевод с инсулинов средней продолжительности действия и пролонгированных инсулинов на препарат Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения. Как и при использовании других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата. Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата. Не рекомендуется применять препарат

Левемир® ФлексПен® у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 6 лет не проводились. **Применение в период беременности и грудного вскармливания:** клинический опыт применения инсулина детемир во время беременности и грудного вскармливания ограничен. Исследования репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином детемир и человеческим инсулином в показателях эмбриотоксичности и тератогенности. В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты. **Побочное действие:** побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир® ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Гипогликемия, как правило, является наиболее частым побочным эффектом. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Производитель:** Ново Нордиск А/С Ново Алле, DK-2880 Бассекен, Дания. **Полную информацию см. ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.**



Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11
Телефон: +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





ГОУ ВПО ТюмГМА,
кафедра
госпитальной
терапии^[1]
ГЛПУ ТО
«Эндокринологический
диспансер»,
Тюмень^[2]

Особенности действия и терапевтическая эффективность новой пролонгированной формы метформина

Д. м. н., проф. А.А. НЕЛАЕВА^[1], к. м. н. А.Г. ГЕННАДИНИК^[2],
к. м. н. Ю.В. ХАСАНОВА^[1]

Оптимизация лечения и профилактика сахарного диабета (СД) на сегодняшний день являются актуальными проблемами диабетологии. Всестороннее междисциплинарное изучение СД вызвано ростом распространенности этого заболевания (по прогнозам ВОЗ к 2025 г. число больных сахарным диабетом увеличится до 300 млн человек) и его тяжелыми инвалидизирующими осложнениями, которые создают большую угрозу для семей, государств и всего мира (резолюция Генеральной Ассамблеи ООН, 2006).

По данным эпидемиологических исследований, в России количество больных сахарным диабетом превышает 2,66 млн человек, 84% из которых – больные СД 2 типа. Согласно данным Государственного реестра сахарного диабета, с 2002 по 2007 гг. распространенность СД в России увеличилась на 16,3%. Первичная заболеваемость СД 2 типа возросла на 45%, тогда как первичная заболеваемость СД 1 типа уменьшилась на 1,4%. Смертность пациентов с СД 1 и 2 типов снизилась на 1,3%; средняя продолжительность жизни увеличилась на 1% [1].

Эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в России свидетельствует о том, что лечебные подходы более успешны, чем профилактические мероприятия по предупреждению развития заболевания, связанного с серьезными экономическими потерями. Очевидно, что затраты на лечение СД, его осложнений и патогенетически общих с диабетом сопутствующих заболеваний неизмеримо больше затрат на коррекцию метаболических нарушений, связанных с абдоминальным ожирением. Как известно, эндокринная, цитохимическая активность абдоминальной жировой ткани у больных ожирением создает предпосылки для снижения рецепторной восприимчивости к инсулину и развития метаболического синдрома (МС).

Долгое время в сознании соотечественников существовал стереотип, что ожирение является проблемой США, где, как известно, этим заболеванием страдают более 34 млн человек [15, 16]. По данным Judith S. Stern и соавт.



[17], 35% женщин и 31% мужчин старше 20 лет, а также 25% детей и подростков страдают ожирением. По оценкам Anne M. Wolf и Graham A. Colditz [18], ожирение как социальная и медицинская проблема обходится американцам в 49 млрд долларов ежегодно, по другим источникам – в 70 млрд долларов [17].

В России избыточной массой тела страдают около 63% мужчин и 46% женщин в активном трудовом возрасте, а ожирением – 17 и 19% соответственно. При этом широко известно, что степень ожирения увеличивает вероятность развития всех компонентов МС, в том числе и сахарного диабета: при ожирении I степени риск заболеть СД возрастает в 2 раза, при II степени – в 5 раз и при III степени ожирения – более чем в 10 раз.

В последние десятилетия достигнуто новое понимание причин возникновения СД, механизмов поражения органов и развития осложнений. На основе современных знаний разрабатываются новые технологии, совершенствуются методы лечения. За 22 года изучения ассоциированных с сахарным диабетом патологических состояний (с 1988 г., когда Gerald Reaven впервые стал искать общую причину взаимосвязанных метаболических нарушений, так называемый «синдром X») расширились представления о патогенетических механизмах инсулинорезистентности и ее роли в генезе артериальной гипертензии, нарушениях реологических свойств крови и гемостаза. Исулинорезистентность, вызывая нарушения углеводного обмена, способствует эндотелиальной дисфункции, иммунному воспалительному поражению и ремоделированию сосудов, что вместе с липидными нарушениями приводит к атеросклерозу и сердечно-сосудистым заболеваниям, лидирующим в числе первых причин смертности.

Состояние инсулинорезистентности достоверно связано с высоким риском развития злокачественных опухолей эндоме-

трия и молочных желез, что объясняется не только избыточным образованием эстрогенов в жировой ткани, но и эстрогеннезависимой активацией пролиферативных процессов посредством стимуляции провоспалительными цитокинами циклооксигеназы-2 и простагландинов, запускающих транскрипцию генов ядерного фактора NF- κ B, фактора роста эндотелия сосудов, эпидермального фактора роста, протоонкогенов [2]. В нашей стране рак эндометрия занимает второе место среди злокачественных новообразований у женщин (показатель заболеваемости раком эндометрия в настоящее время составляет 19,5 на 100 тыс. женского населения), уступая лишь раку молочной железы (40,9 на 100 тыс.).

Инсулинорезистентность является причиной урикоземических артрозов, мочекаменной болезни, жирового гепатоза, метаболического иммунодефицита – патологий, существенно ухудшающих качество жизни и увеличивающих потери трудового времени. К стратегически значимым относятся связанные с инсулинорезистентностью репродуктивные потери, вызванные эректильной дисфункцией, дисметаболическим гипогонадизмом, хроническими ановуляторными циклами, вторичным поликистозом яичников.

Согласно докладу Экономическому и социальному совету ООН Директора-исполнителя Фонда Организации Объединенных Наций в области народонаселения за 2004 г., в России продолжается демографический кризис. Рождаемость не достигает уровня, необходимого для простого воспроизводства населения. Суммарный коэффициент рождаемости составляет 1,32, тогда как для простого воспроизводства населения без прироста численности суммарный коэффициент должен быть 2,11–2,15. Перепись 2002 г. зафиксировала превышение числа пожилых людей над числом детей: 18,1% от численности на-

селения составляют дети, 20,5% – пенсионеры [3].

По данным ряда авторов, распространенность СД среди лиц старше 65 лет доходит до 20%. Другими словами, каждый пятый человек, достигший этого возраста, имеет нарушение углеводного обмена. Таким образом, 4% нетрудоспособного населения нуждаются в государственных дотациях на лечение такого тяжелого инвалидизирующего заболевания, как сахарный диабет.

Если в лечении СД применяется тактика «агрессивной» терапии, то в отношении профилактики диабета у больных с метаболическим синдромом на сегодняшний день предлагаются реко-

Показательны результаты исследования Diabetes Prevention Program (DPP, 2002), доказавшего, что применение метформина у людей с метаболическим синдромом на 31% снижает риск развития СД даже без изменения образа жизни. Рандомизированное исследование Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP, 2006) также подтвердило уменьшение вероятности развития диабета 2 типа на 30% на фоне терапии метформином (без модификации образа жизни) по сравнению с плацебо.

мендации по изменению образа жизни. Сложившиеся ментальные стереотипы часто становятся серьезным препятствием к мотивации пациента на изменение режима питания и физической активности. Практика показывает, что лечебная тактика, дающая быстрые результаты с минимальными силовыми затратами, у соотечественников находит больше приверженцев.

В этой связи показательны результаты исследования Diabetes



Prevention Program (DPP, 2002), доказавшего, что применение метформина у людей с метаболическим синдромом на 31% снижает риск развития СД даже без изменения образа жизни. Рандомизированное исследование Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP, 2006) также подтверди-

Согласно алгоритмам специализированной помощи больным СД, метформин является препаратом первого ряда, поскольку воздействует на механизмы, уменьшающие инсулинорезистентность, глюконеогенез, гликогенолиз, а также интестинальную абсорбцию глюкозы.

ло уменьшение вероятности развития диабета 2 типа на 30% на фоне терапии метформином (без модификации образа жизни) по сравнению с плацебо.

Это не значит, что профилактическая работа по изменению образа жизни пациентов с метаболическим синдромом не актуальна. Эффективность модификации образа жизни доказана многочисленными исследованиями – DPS, XENDOX (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects), STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), USDPP (US Diabetes Prevention Program), – однако приходится констатировать, что не все пациенты следуют рекомендациям. Следовательно, комплексный подход наиболее оправдан, поскольку исключает нулевой результат.

Согласно алгоритмам специализированной помощи больным СД, метформин является препаратом первого ряда [4], поскольку воздействует на механизмы, уменьшающие инсулинорезистентность, глюконеогенез, гликогенолиз, а также инте-

стинальную абсорбцию глюкозы. Снижая глюкозо- и липотоксичность, метформин улучшает инсулиновый ответ β -клеток на прандиальный стимул. Кроме того, метформин улучшает секреторную активность инсулярного аппарата, ингибируя деградацию ГПП-1 дипептидилпептидазой-4 и увеличивая содержание ГПП-1 после глюкозной нагрузки [5]. Уменьшая инсулинорезистентность, метформин опосредованно подавляет активность орексигенного гормона – нейропептида Y, оказывая умеренное действие на снижение массы тела. Сокращение количества висцерального жира оказывает гепатопротекторное действие, уменьшая гепатомегалию и стеатоз печени. По механизмам воздействия на все компоненты атерогенеза метформин можно назвать универсальным геронтопротектором. Он уменьшает образование конечных продуктов гликирования и перекисное окисление липидов, препятствуя развитию иммунного воспаления в интиме, блокируя хемокины и селектины, способствующие образованию пенных клеток. Гиполипидемическое действие метформина осуществляется благодаря активации АМФ-киназы в гепатоцитах, а также инактивации оксиметилглутарил-КоА-синтазы и выражается в уменьшении ЛПОНП и триглицеридов [6]. Кардиопротекторное действие метформина заключается не только в способности препятствовать эндотелиальной дисфункции, отложению липидов в сосудистой стенке и пролиферации гладкомышечных клеток, но и благоприятно влиять на реологию крови. Известно, что метформин уменьшает активность ИАП-1, индуцированную провоспалительными цитокинами, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и микроциркуляцию, увеличивает утилизацию глюкозы миоцитами и жировой тканью, тем самым оказывая антиишемическое действие.

Антиоксидантное действие

метформина через подавление индукции каспазы-3 и NF- κ B проявляется многообразно: как, например, в защите кардиоцитов от апоптоза, так и в противодействии транскрипции ростовых факторов и протоонкогенов, что обеспечивает защиту от опухолевой трансформации стероидзависимых тканей.

Уменьшая инсулинорезистентность, метформин оказывает благоприятное действие на функцию яичников, которое проявляется в снижении продукции андрогенов, нормализации соотношения ЛГ/ФСГ, а также увеличивает синтез цитохрома P 450-арома и ароматазы, превращающей андрогены в эстрогены.

Благодаря многообразным терапевтическим свойствам метформин, который начал применяться еще сорок лет назад, продолжает изучаться и совершенствоваться. В настоящее время широкое распространение получил диметилбигуанид метформин, доказавший свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в плане риска развития лактацидоза.

Метформин обладает не только гипогликемическим действием, но и плейотропными эффектами на агрегацию, эндотелиальную регуляцию, жировую ткань, гепатоциты, липидный обмен, репродуктивную функцию аддитивно, выполняя сразу несколько терапевтических задач, что позволяет частично решить проблему полипрагмазии.

Назначение большого количества препаратов для терапии заболеваний, ассоциированных с нарушением углеводного обмена, ухудшает комплаентность пациента. Низкая приверженность лечению выражается в несоблюдении предписанных доз, количества и режима приема препарата, препятствуя достижению целевых результатов. Среди факторов, влияющих на комплаентность, важное место занимает характеристика самого препарата, в частности, частота нежелательных явлений и кратность применения препарата [19]. Так, по



данном ряде исследований, частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших метформин в суточной дозе 500–2500 мг, составила 20–30%, количество пациентов, прекративших прием препарата из-за возникновения нежелательных явлений, – около 5% [7, 8].

Новая форма выпуска метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж® Лонг) может улучшить переносимость за счет уменьшения колебаний концентрации метформина в плазме и более медленного достижения максимальной концентрации. Особенности фармакокинетики Глюкофажа Лонг обусловлены применением технологии диффузии лекарственного вещества через двухслойный полимерный гидрофильный матрикс. Это обеспечивает постепенное высвобождение метформина, снижая скорость его эвакуации из желудка в кишечник и пиковую концентрацию, что позволяет оптимизировать всасывание препарата и улучшить биодоступность метформина [9]. После приема метформина с немедленным высвобождением пиковая концентрация в сыворотке определяется через три часа, пиковая концентрация Глюкофажа® Лонг определяется через 7 часов, при снижении ее максимального уровня [10]. Следует отметить, что скорость поступления метформина не зависит от выраженности перистальтики или от изменения рН, что делает ее предсказуемой и воспроизводимой.

Сравнение эффективности, безопасности и переносимости метформина быстрого высвобождения с метформином пролонгированного действия (Глюкофаж Лонг) было проведено в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в 85 центрах США [20]. Из 750 человек, включенных в исследование, 529 завершили исследование в соответствии с протоколом. В исследование были включены пациенты с сахарным диа-

бетом 2 типа, ранее получавшие и не получавшие сахароснижающие препараты (СПП). После 6-недельного отмывочного периода пациенты были рандомизированы в 3 группы терапии метформином пролонгированного высвобождения: 1500 мг один раз в день, 1500 мг два раза в день (500 мг утром и 1000 мг вечером), 2000 мг один раз в день; группу терапии метформином быстрого высвобождения два раза в день (500 мг утром и 1000 мг вечером); группу плацебо.

По данным анализа, во всех группах через 12 недель отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение среднего уровня HbA1c и фруктозамина. Динамика снижения HbA1c во всех группах, получавших пролонгированный метформин, статистически не отличалась от динамики снижения HbA1c в группе с обычным метформином. Частота возникновения всех нежелательных явлений, вероятно, связанных с препаратом исследования, не различалась между группами терапии: 33,1% для всех групп пролонгированного метформина и 34,5% для группы метформина быстрого высвобождения, что сопоставимо с результатами другого исследования, частота нежелательных явлений в котором составила 28% [8]. Если анализировать нежелательные явления со стороны ЖКТ, в группе терапии обычным метформином чаще возникала тошнота по сравнению с группой терапии пролонгированным метформином ($p = 0,05$). Кроме того, такие нежелательные явления, как тошнота и диарея в группе обычного метформина по сравнению с пролонгированным метформином чаще приводили к досрочному прекращению участия в исследовании ($p = 0,005$).

В двух других рандомизированных исследованиях с параллельным дизайном подтвердилась эффективность и хорошая переносимость метформина замедленного высвобождения (Глюкофаж® Лонг) [11]. В оба исследования вошли некомпен-

Новая форма выпуска метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж® Лонг) может улучшить переносимость за счет уменьшения колебаний концентрации метформина в плазме и более медленного достижения максимальной концентрации.

сированные больные СД 2 типа с длительностью заболевания от 1 до 10 лет, не принимавшие СПП за 2 месяца до скрининга. В одном (Протокол 1) 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании ($n = 240$) пациенты принимали метформин с пролонгированным высвобождением в дозе 1000 мг, а через 12 недель после старта при уровне HbA1c 7–8% доза увеличивалась до 1500 мг в сутки. При уровне HbA1c $\geq 8\%$ пациенты выбывали из исследования. Второе исследование (Протокол 2) прово-

Особенности фармакокинетики Глюкофажа Лонг обусловлены применением технологии диффузии лекарственного вещества через двухслойный полимерный гидрофильный матрикс. Это обеспечивает постепенное высвобождение метформина, снижая скорость его эвакуации из желудка в кишечник и пиковую концентрацию, что позволяет оптимизировать всасывание препарата и улучшить биодоступность метформина.



дилось с целью выявления оптимальной терапевтической дозы и продолжалось 16 недель. В него вошли 742 пациента, рандомизированных в группы терапии метформинем пролонгированного действия в режиме однократного приема в дозе 500 мг, 1000 мг, 1500 мг, 2000 мг в сутки; группу терапии метформинем пролонгированного действия в режиме

($p \leq 0,05$). Нежелательные явления, не связанные с ЖКТ, встречались с одинаковой частотой в группах терапии метформинем пролонгированного действия и плацебо в обоих протоколах. Тошнота и рвота чаще возникали на фоне терапии метформинем, чем в группе плацебо (Протокол 1: 23,8% против 14%; Протокол 2: 26,2% против 7,7%). Дозозависимого влияния на частоту возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне применения метформина с пролонгированным высвобождением не обнаружено. Вместе с тем по этой причине из исследования выбыли 1,3% пациентов из группы лечения метформинем пролонгированного действия, равно как из группы плацебо – 1,3% (Протокол 1). В Протоколе 2 из всех групп по причине возникновения гастроинтестинальных нежелательных явлений выбыло 1,6%, лечившихся метформинем пролонгированного действия, против 0,9% из группы плацебо.

Частота возникновения диареи или тошноты / рвоты по данным этих двух исследований была примерно на 50% ниже, чем по результатам 14-недельного плацебоконтролируемого исследования с параллельным дизайном, проведенного с целью определения оптимальной дозы метформина с быстрым высвобождением у пациентов с сахарным диабетом, некомпенсированном на диете ($n = 451$) [8]. Кроме того, доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании по двум протоколам из-за нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, была ниже на фоне терапии метформинем с пролонгированным высвобождением (1,8%) по сравнению с обычным метформинем (5,9%) [8]. Это же было продемонстрировано данными другого 29-недельного двойного слепого параллельного плацебо-контролируемого исследования с применением метформина быстрого высвобождения у 289 пациентов, некомпен-

сированных на диете (7,7%) [12].

В еще одном двойном слепом исследовании, в котором 217 пациентов были рандомизированы в группы терапии обычным метформинем или метформинем пролонгированного высвобождения в дозе 1000–1500 мг один раз в день, было показано: на фоне применения метформина с пролонгированным высвобождением частота возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта была на 10% ниже по сравнению с той же дозой обычного метформина [13].

В ретроспективном анализе 468 медицинских карт пациентов с СД 2 типа, проводившемся в четырех центрах в США, прослеживается та же закономерность [21]. Из 468 пациентов 205 были переведены с терапии обычным метформинем на терапию пролонгированной формой. Перевод сопровождался снижением частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ с 26% до 11% ($p = 0,0006$), в частности диареи с 18 до 8% ($p = 0,0008$). У пациентов, впервые начавших принимать метформин в одной из форм, частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ составила 11,4% в группе терапии метформинем быстрого высвобождения и 11,9% в группе терапии пролонгированным метформинем.

Таким образом, благодаря хорошей переносимости, а также инновационной технологии производства препарата Глюкофаж® Лонг, позволяющей принимать препарат однократно в сутки, перевод пациентов на метформин с пролонгированным высвобождением способствует повышению приверженности терапии на 30% (с 62 до 81%) [14]. Высокая комплаентность облегчает достижение терапевтических целей в лечении сахарного диабета и наряду с немедикаментозными методами коррекции способствует решению актуальной на сегодняшний день задачи своевременного лечения метаболических нарушений. 🌐

Благодаря хорошей переносимости, а также инновационной технологии производства препарата Глюкофаж® Лонг, позволяющей принимать препарат однократно в сутки, перевод пациентов на метформин с пролонгированным высвобождением способствует повышению приверженности терапии на 30% (с 62 до 81%). Высокая комплаентность облегчает достижение терапевтических целей в лечении сахарного диабета и наряду с немедикаментозными методами коррекции способствует решению актуальной на сегодняшний день задачи своевременного лечения метаболических нарушений.

двукратного приема – по 1000 мг два раза в день; в группу плацебо. В конце исследования (Протокол 1) целевого уровня $HbA1c \leq 7\%$ достигли 35% принимавших Глюкофаж® Лонг против 11% в группе плацебо. В Протоколе 2 на терапии препаратом Глюкофаж® Лонг в однократном режиме на дозах 1500 и 2000 мг в сутки достигли компенсации 34% и соответственно 35% против 10% в группе плацебо. В конце исследования в обоих протоколах достоверно снизились ЛПНП по сравнению с группой плацебо

NYCOMED

ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

Впервые в России: уникальная форма метформина замедленного высвобождения¹

Однократный приём – эффективный контроль сахарного диабета 2 типа



► **Удобство применения – 1 раз в сутки**

► **Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина²**

► **Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток³**

1. Диффузионная Система GelShield[®]. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet 2005.

2. Blonde L, Dalley GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004;20:565-72.

3. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two doubleblind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab 2005;7:28-39.

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. ЛС-002098/10 от 16.03.2010. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Т.: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625. www.nycomed.ru, www.glucophage.ru.





ФГУ ЭНЦ,
Москва

Клинический случай применения Пресайнекса у пациента с центральным несахарным диабетом вследствие гистиоцитоза Лангерганса

К. м. н. Е.А. ПИГАРОВА, д. м. н. Л.К. ДЗЕРАНОВА,
д. м. н., проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ

Центральный несахарный диабет (ЦНД) – тяжелое нарушение водно-электролитного обмена, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи [2].*

Заболевание резко нарушает самочувствие пациентов. Для поддержания нормального водно-электролитного обмена пациенты вынуждены потреблять большие объемы жидкости, адекватные теряемым с мочой, – от 3 до 20 литров в сутки, вследствие чего снижается работоспособность, нарушается сон и работа желудочно-кишечного тракта (перерастягивается желудок и снижается его моторная функция, снижается секреторная функция поджелудочной железы и кишечника) [3].

При отсутствии доступа к воде пациентам угрожает быстрое, ино-

гда в течение нескольких часов развитие выраженной дегидратации, что может привести к само-

у развитию неблагоприятному исходу [3]. ЦНД – это практически всегда хроническое заболевание, за исключением случаев его возникновения после оперативного вмешательства на головном мозге или после черепно-мозговой травмы, когда ремиссия заболевания возможна в 60–75% случаев [2]. Именно поэтому очень важно назначение эффективной терапии, которая позволила бы пациенту вернуться к нормальному образу жизни.

Для лечения заболевания в на-

стоящее время применяется синтетический аналог АВП – десмопрессин, отличающийся по своей структуре от эндогенного гормона дезаминированием цистеина в 1-м положении и заменой L-аргинина на D-аргинин в 8-м положении. Эти изменения в молекуле сделали десмопрессин селективным агонистом рецепторов к вазопрессину 2 типа (V2), являющихся проводником антидиуретического действия АВП на почки, при этом воздействие на V1 рецепторы практически отсутствует, и препарат, что очень важно, не оказывает никакого значимого сосудосуживающего эффекта. Десмопрессин устойчив к ферментативному разрушению. Эндогенный АВП в крови разрушается за 15–20 минут, тогда как действие десмопрессина сохраняется от 6 до 24 часов.

Доза десмопрессина для лечения ЦНД подбирается строго индивидуально, так как чувствительность к препарату у пациентов различна, и предсказать потребность в препарате по выраженности полиурии невозможно.

Десмопрессин выпускается в виде различных фармацевтических форм. В настоящее время в России доступны две формы десмопрессина: интраназальный дозированный спрей Пресайнекс

* Синонимы: нейрогенный несахарный диабет, гипоталамический несахарный диабет, гипофизарный несахарный диабет – Прим. авт.



(«Мифарм С.п.А.», Италия) и таблетки Минирина («Ферринг Фармастетикалз Б.В.», Швеция). Выбор формы и, соответственно, пути приема препарата индивидуален для каждого больного и зависит от наличия сопутствующих заболеваний слизистой оболочки носа или желудочно-кишечного тракта. Но даже без явной патологии со стороны органа введения препарата эффективность различных форм десмопрессина может сильно различаться, что связано с особенностями кишечной и/или интраназальной адсорбции у каждого конкретного пациента.

Мы представляем клинический случай пациента с длительным анамнезом ЦНД вследствие перенесенного гистиоцитоза Лангерганса в детском возрасте, который за время течения болезни получал различные лекарственные средства для лечения ЦНД. Случай демонстрирует вариабельность переносимости и эффективности этих препаратов.

Пациент А. 53 года. В 2006 г. обратился в ФГУ ЭНЦ с жалобами на периодические жажду, сухость во рту, избыточное выделение светлой мочи (несмотря на прием Минирина в дозе 0,1 мг 2 раза в сутки), общую слабость, снижение работоспособности, снижение АД до 110/70 мм рт. ст.

Объективно: рост – 158 см, вес – 76 кг, ИМТ – 30,4. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые без особенностей. Оволосение скудное, по мужскому типу. Бреется редко 1 раз в 3–4 дня. Подкожно-жировая клетчатка умеренно развита, отмечается ее повышенное отложение в области туловища. Перкуссия и аускультация без особенностей. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, без узловых образований. Симптом «поколачивания» отрицательный. Отеков нет.

Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет (в 1962 г.) появились боли в правом тазобедренном суставе, стал хромать. Была заподозрена злокачественная опухоль (саркома) тазовых костей, в связи с чем произведена оперативная

Таблица 1. Результаты гормонального исследования крови и суточной мочи пациента А.

Наименование исследования	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
ТТГ	4,3	мЕд/л	0,25–5,5
Св. Т4	11,3	пмоль/л	9–20
Кортизол	125	нмоль/л	123–626
Пролактин	278	мЕд/л	60–510
ЛГ	4,2	мЕд/л	0,8–7,6
Тестостерон	10,4	нмоль/л	11–33,5
ИФР-1	212	нг/мл	87–238
Св. кортизол 24-часовой мочи (диурез 6,5 литров)	57	нмоль/сут	60–413

резекция лонной и ветви седалищной кости справа. Гистологическое заключение – эозинофильная гранулема, что свидетельствовало о наличии гистиоцитоза Лангерганса. После этого проведено гамма-облучение (кобальтовая пушка) на область пораженных костей таза. В возрасте 7 лет внезапно появилась клиника несахарного диабета (диурез – 10 литров в сутки), по поводу которого назначен Адиурекрин в дозе 0,025 г 1 раз в сутки с положительным эффектом – выделение мочи сократилось до 3–5 литров в сутки, но эффективность лечения была непостоянной, с периодами более выраженной полиурии, особенно в ночное время (никтурия 2–4 раза за ночь). При дальнейшем обследовании были также обнаружены деструктивные изменения в других костях скелета и черепа, через год выявлено распространение патологического процесса на легкие, повышение СОЭ до 50–60 мм в час. В течение нескольких лет получал лечение преднизолоном в высоких дозах (60 мг в сутки) с постепенным снижением до поддерживающих. Нормализации СОЭ на фоне проводимого лечения не наблюдалось.

В 12 лет на фоне ремиссии гистиоцитоза отмечено отставание в физическом и половом развитии, по поводу чего обратился в ФГУ ЭНЦ. При обследовании выявлен умеренно выраженный вторич-

ный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм. К терапии Адиурекрином добавлены следующие препараты: Триодтиронин 10 мкг в сутки, Хориогонин 1500 ЕД 2 раза в неделю, Ретаболил 50 мг 1 раз в месяц, которые пациент получал до возраста 17 лет.

В 1987 г. Адиурекрин заменен на Адиуретин, препарат десмопрессина в виде интраназальных капель в дозе 1–2 капли 2 раза в сутки, на фоне которого компенсация проявлений полидипсии-полиурии улучшилась – уменьшилась вариабельность диуреза до 3,5–4 литров, количество ночных мочеиспусканий снизилось до 2 раз, но пациент отмечал трудности в дозировании препарата, заключающиеся в невозможности отмерить одинаковые по размеру капли, частом вытекании препарата из носа.

В 2003 г. переведен на Минирина по 0,1 мг 2 раза в сутки, на фоне которого диурез составлял 5–6,5 литров, никтурия – 2 раза чаще в утренние часы. При повышении дозы препарата до 0,1 мг 3 раза в сутки пациент отмечал головные боли.

При обследовании в ФГУ ЭНЦ в 2006 г. в гормональном анализе (табл. 1) выявлены отклонения, свидетельствующие о наличии вторичной надпочечниковой недостаточности и гипогонадотропного гипогонадизма легкой степени.



Таблица 2. Результаты биохимического исследования крови пациента А.

Наименование исследования	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Холестерин	7,0	ммоль/л	3,3–5,2
ЛПНП	5,0	ммоль/л	0–3,37
ЛПВП	0,9	ммоль/л	0,9–2,6
Триглицериды	2,1	ммоль/л	0,9–2,2
Общий белок	81,1	г/л	60–87
Альбумин	40,8	г/л	34–48
Креатинин	71	мкмоль/л	62–106
Общий билирубин	5,0	мкмоль/д	0–18,8
АСТ	29,6	ЕД/л	4–38
АЛТ	19,1	ЕД/л	4–41
Калий	4,7	ммоль/л	3,6–5,3
Натрий	142,5	ммоль/л	120–150
Хлориды	110	ммоль/л	97–118
Кальций общий	2,26	ммоль/л	2,15–2,55

В общем анализе крови и мочи патологических отклонений не выявлено, за исключением повышения СОЭ до 47 мм в час, что расценено как остаточное проявление перенесенного гистиоцитоза Лангерганса, поскольку при рентгенографическом исследовании костей таза, легких, УЗИ брюшной полости

признаков рецидива заболевания не выявлено.

Результаты биохимического исследования крови выявили нарушение липидного обмена в виде повышения общего холестерина за счет липопротеинов низкой плотности (табл. 2).

По данным МРТ головного мозга отмечены нормальные размеры и структура аденогипофиза, гипоплазия нейрогипофиза и признаки лабильности сосудистого тонуса.

При рентгенденситометрии выявлена выраженная остеопения поясничного отдела позвоночника (Т-критерий = -2,3) и начальная остеопения шейки бедренной кости (Т-критерий = -1,2).

По поводу гипогонадизма и дополнительно выявленных жалоб на эректильную дисфункцию и преждевременную эякуляцию больной консультирован андрологом и после дообследования, включавшего измерение уровней свободного и общего простатспецифического антигена, УЗИ органов мошонки, не выявивших каких-либо патологических отклонений, был назначен Омнадрен-250 по 0,5 мл 1 раз в неделю.

Для коррекции выявленной надпочечниковой недостаточности назначен гидрокортизон 5 мг (Кортеф) утром, с повышением дозы препарата при стрессах и инфекционных заболеваниях. Другие назначения включали диетотерапию с низким содержанием животных жиров, Кальций-Д3 Никомед.

С целью компенсации ЦНД, учитывая предыдущий неудачный опыт повышения дозы Минирина, была предпринята попытка изменить время приема препарата (0,1 мг утром и 0,1 мг на ночь) с обязательным приемом строго натощак, что, как было выяснено, не всегда соблюдалось больным, особенно вечером. Изменение режима терапии Минирином привело к стабилизации диуреза на уровне 5 литров в сутки, никтурии – 0–1 раз за ночь.

На фоне проводимой терапии отмечались положительные изменения: уменьшение общей слабости, выраженности гипотонии, улучшение половой функции, снижение уровня общего холестерина до 5,3 ммоль/л. Но компенсации ЦНД не наблюдалось.

В 2010 г. назначен Пресайнекс в дозе 10 мкг 1 раз в сутки с подбором оптимального времени приема для больного в 10–11 часов утра. При данной терапии диурез снизился до 1,5 литров в сутки, прекратилась никтурия. В течение 2 месяцев наблюдения АД стабильно нормальное, головных болей и снижения натрия крови не наблюдалось. Общее состояние со слов больного значительно улучшилось за счет нормализации сна, так как исчезла необходимость ночных пробуждений. Больной также отметил повышение работоспособности, поскольку род профессиональной деятельности требовал от него частых длительных поездок.

Обсуждение. Гистиоцитоз Лангерганса** – редкое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, характеризующееся накоплением и/или пролифера-

Для лечения центрального несахарного диабета в настоящее время применяется синтетический аналог АВП – десмопрессин.

Десмопрессин устойчив к ферментативному разрушению.

Эндогенный АВП в крови разрушается за 15–20 минут, тогда как действие десмопрессина сохраняется от 6 до 24 часов.

В России доступны две формы десмопрессина: интраназальный дозированный спрей Пресайнекс («Мифарм С.п.А.», Италия) и таблетки Минирин («Ферринг Фармасетикалз Б.В.», Швеция).

** Синонимы: болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена, гистиоцитоз Х, эозинофильная гранулема – Прим. авт.

Синтетический аналог природного антидиуретического гормона

ПРЕСАЙНЕКС

Десмопрессин

Спрей назальный дозированный
10 мкг/доза, 6 мл (60 доз)

Высокая точность дозирования

Удобная форма выпуска

Безопасный и эффективный способ применения

Не вызывает атрофии слизистой оболочки носа

- Снижает осмолярность плазмы
- Повышает концентрацию мочи
- Уменьшает число мочеиспусканий
- Обеспечивает контроль ночного энуреза
- Не оказывает сосудосуживающего эффекта

Показания к применению

- Несахарный диабет центрального генеза
- Первичный ночной энурез
- Диагностика концентрационной способности почек



Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АПФ-трейдинг»
125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а
Тел. /факс: (495) 786-21-17
E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru
Консультация специалиста: 8-905-590-21-81



цией в очагах поражения клеток с характеристиками эпидермальных гистиоцитов – клеток Лангерганса.

Наиболее часто встречаются одиночные или множественные поражения костей, преимущественно свода черепа, голеней, ребер, таза, позвонков, нижней челюсти, проявляющееся болями и опухолью, которая исходит из очагов деструкции. В 30–40% случаев также поражаются кожные покровы в виде папулодесквамозного, себорейного, экзематозного и реже ксантомаатозного дерматозов. У детей часто поражаются лимфатические узлы (20–30%), у взрослых – очень редко (4%) [1].

В 17,5% случаев гистиоцитоза Лангерганса отмечаются эндокринные нарушения. Характерным яв-

ляется через ножку гипофиза в его заднюю долю, где осуществляется секреция гормона в системный кровоток [4].

Гистиоцитоз Лангерганса может иметь различное клиническое течение от самостоятельной ремиссии, чередования рецидивов и ремиссий до прогрессирующего течения с диссеминацией в жизненно важные органы. В случае ремиссии заболевания изменения ножки гипофиза регрессируют, проявления ЦНД остаются, как правило, пожизненно, а нарушение функций аденогипофиза может быть транзиторным [1, 4].

Нередко для лечения гистиоцитоза Лангерганса, как и в случае нашего пациента, применяются высокие дозы глюкокортикоидов, что может иметь различные долговременные метаболические последствия, в том числе снижение конечного роста, нарушение липидного обмена, снижение минеральной костной плотности, нарушение кортикотропной и гонадотропной функций гипофиза.

В представляемом случае спорным является исключительность патогенетической роли гистиоцитоза Лангерганса с вовлечением области гипофиза или его лечения глюкокортикоидами на эндокринные и обменные процессы. Скорее, можно говорить о вкладе обоих патогенетических факторов.

Случай пациента А. ярко демонстрирует историю лечения ЦНД, начавшуюся с препарата Адиурекрин, представлявшего собой порошок из высушенных задних долей гипофизов крупного рогатого скота. Препарат обладал лабильной эффективностью, вызывал сосудосуживающий эффект, имел высокое аллергеногенное действие.

Появление десмопрессина в виде назальных капель Адиуретин в конце 1970-х гг. было прорывом в лечении заболевания, поскольку препарат был лишен недостатков своего предшественника, но также имел некоторые неудобства в дозировании – невозможность отмерить точное количество и равные по объему капли, когда пипетка уже находится

в носу, нередким было вытекание препарата из носа после введения. Препарат имел иссушающее и раздражающее действие на слизистую носа, что со временем неблагоприятно сказывалось на его эффективности.

Таблетированная форма десмопрессина Минирин позволила успешно лечить ЦНД у пациентов, страдающих заболеванием слизистой носа, ограничивающих применение интраназальных форм. Неоспоримым плюсом является точность дозирования, но, к сожалению, применение этого препарата требует приема строго натощак, что представляет трудности у ряда пациентов с кратностью приема более 2 раз в сутки. Минусом этой фармацевтической формы является еще и длительность начала действия препарата – от 30 минут до 1 часа.

Появившаяся сравнительно недавно новая форма десмопрессина-интраназальный дозированный спрей Пресайнекс представляет собой шаг вперед в лечении пациентов с ЦНД. Препарат сочетает в себе лучшие качества ранее появившихся лекарственных средств – точность дозирования, удобство применения таблетированной формы и скорость наступления клинического эффекта при интраназальном применении. Уникальным также является то, что у некоторых пациентов с высокой чувствительностью к десмопрессину возможно применение препарата Пресайнекс всего лишь 1 раз в сутки, чего и удалось достичь у нашего пациента.

Таким образом, подбор адекватной терапии для лечения ЦНД нередко является сложной задачей для лечащего врача. В представленном клиническом случае на протяжении всего 46-летнего периода болезни пациент находился в состоянии декомпенсации по ЦНД. Достижение компенсации стало возможным только при применении интраназального дозированного спрея десмопрессина, что подтверждает необходимость индивидуализированного подхода к подбору терапии заболевания. ☺

Пресайнекс сочетает в себе лучшие качества ранее появившихся лекарственных средств – точность дозирования, удобство применения таблетированной формы и скорость наступления клинического эффекта при интраназальном применении.

Уникальным также является то, что у некоторых пациентов с высокой чувствительностью к десмопрессину возможно применение препарата Пресайнекс всего лишь 1 раз в сутки.

ляется развитие несахарного диабета, в некоторых случаях сочетающегося с выпадением функций аденогипофиза [5]. В структуре же причин ЦНД гистиоцитоз Лангерганса встречается у 3% пациентов [2]. Патогизиологическим механизмом появления этих эндокринных проявлений считается эозинофильная инфильтрация ножки гипофиза, нарушающая поступление рилизинг-гормонов к клеткам аденогипофиза и аксональный транспорт гранул с АВП из мест их синтеза в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталаму-

План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на I квартал 2011 года

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Охрана здоровья матери и ребенка	Акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, оказывающие помощь детям раннего возраста, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	26 января	Волгоград
2-й образовательный курс «Лазерная терапия, диагностика и ФДТ в оториноларингологии»	Оториноларингологи, физиотерапевты	3 февраля	МОНИКИ (Москва)
Социально значимые заболевания (Верткин А.Л.)	Семейные врачи, неврологи, эндокринологи, терапевты, врачи скорой помощи, кардиологи, врачи кабинета здоровья, провизоры	Конец февраля – начало марта	Самара
Эффективная фармакотерапия в эндокринологии	Эндокринологи, гинекологи, семейные врачи, терапевты	4 февраля	Санкт-Петербург
Актуальные вопросы дерматовенерологии Секции: «Диагностика в дерматологии»; «Дерматовенерология»; «Онкология в дерматологии»	Дерматовенерологи, дерматологикосметологи, онкологи, КДЛ	4 февраля	Саратов
В рамках дня главного специалиста – научно-практическая конференция «Аллергические дерматозы в практике врача-дерматовенеролога»	Дерматовенерологи, дерматологикосметологи, фармакологи, семейные врачи, иммунологи	22 февраля	Самара
Актуальные вопросы взрослой и детской пульмонологии и аллергологии	Детские и взрослые пульмонологи, аллергологи, терапевты, семейные врачи, педиатры	Начало марта	Кемерово
Охрана здоровья матери и ребенка: Соматическая патология и беременность Педиатрия	Акушеры-гинекологи, педиатры, неонатологи, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	1 марта 2 марта	Самара
Кардионеврология	Кардиологи, неврологи, терапевты, семейные врачи	12 марта	Ленинградская область
Инфекции	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	16 марта	Екатеринбург
Педиатрия	Педиатры, терапевты, семейные врачи	Конец марта	Уфа
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	24 марта	Уфа

МЕДФОРУМ

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru



ГУЗ СОКБ № 1,
Екатеринбург^[1]
МГМСУ,
Москва^[2]

Влияние хирургического лечения синдрома диабетической стопы на качество жизни пациентов

Т.В. ГРАЧЕВА^[1], к. м. н. Е.И. ЛЕВЧИК^[1], д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН^[2]

Цель исследования: изучение качества жизни больных в отдаленные сроки после хирургического лечения синдрома диабетической стопы (СДС).

Материал и методы исследования. Открытое проспективное контролируемое исследование отдаленных результатов хирургического лечения и качества жизни 116 пациентов с осложненными формами СДС после хирургического лечения. СД 1 типа диагностирован у 24 (21%) больных, СД 2 типа – у 92 (79%) больных.

По ближайшим исходам хирургического лечения больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 34 пациента после ампутаций выше дистальной трети стопы с неудовлетворительным непосредственным результатом лечения. Вторая группа включала 82 больных с удовлетворительными ближайшими исходами. В контрольную группу вошли 30 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, без СДС в анамнезе, сопоставимыми с пациентами групп сравнения демографическими данными. Длительность сахарного диабета у пациентов составила $16,0 \pm 9,4$, $13,9 \pm 8,9$ и $14,0 \pm 8,5$ года соответственно. В группе с неудовлетворительными непосредственными исходами лечения преобладали пациенты с гангреной стопы ($p < 0,05$). У пациентов с удовлетворительными исходами

лечения чаще выявляли флегмону, поражение костно-суставного аппарата стоп ($p < 0,05$). При некрозе (сухой гангрене) и инфицированной трофической язве стопы существенных различий в частоте неудовлетворительных и удовлетворительных исходов не обнаружили ($p > 0,1$).

СДС у пациентов, включенных в исследование, относили к одной из трех основных его клинико-морфологических форм – нейропатической, нейроишемической, ишемической [1]. Степень выраженности хронической артериальной ишемии определяли клинически – по Фонтейну-Покровскому – и подтверждали выполнением ультразвуковой доплерографии с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [2]. В группе пациентов с удовлетворительными непосредственными результатами лечения было больше больных с нейропатической формой СДС ($p < 0,05$). У 26 (76,5%) из 34 пациентов с неудовлетворительными исходами хирургического лечения выявили поражение артерий нижних конечностей, что больше, чем в группе удовлетворительных результатов – у 50 (61%) из 82 больных ($p < 0,05$). Через 1–2 месяца после эпителизации ран и восстановления нагрузки на нижние конечности пациенты направлялись на консультацию ортопе-

да на протезно-ортопедическом предприятии для изготовления разгрузочных стелек, а впоследствии – ортопедической обуви. Через 6 месяцев после выполнения «высокой» ампутации пациентам рекомендовали изготовление протеза. Через 6–18 месяцев всем пациентам разослали анкету-опросник SF-36 (SF-36 Health Status Survey) [3, 4]. 36 пунктов анкеты-опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (ФФ); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФ); интенсивность боли (ИБ); общее здоровье (ОЗ); жизненная активность (ЖА); социальное функционирование (СФ); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭ); психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где 100 баллов означает полное здоровье. Все шкалы формируют два обобщенных показателя: душевное благополучие (ДБ) и физическое благополучие (ФБ). Для определения функциональной полноценности нижней конечности рассылали анкету-опросник «Функциональная шкала нижних конечностей» (ФШНК) [3]. Анкета функциональной шкалы нижних конечностей составлена из 20 вопросов, касающихся физических затруднений, связанных с функцией

эндокринология



нижних конечностей. Максимальная сумма – 80 баллов – соответствует полной функциональной полноценности нижней конечности [3]. При отсутствии ответа на первое обращение письмо с анкетами-опросниками посылали повторно (через 2 месяца). В контрольной группе анкетирование проводили очно; пациенты самостоятельно отвечали на вопросы.

Результаты исследования и их обсуждение. Всего было получено 79 (68,1%) ответов на 116 писем-обращений, из которых в 61 (52,6%) случае содержались ответы на вопросы анкет, а в 18 (15,6%) – сообщение о смерти пациента. На 37 (31,9%) писем ответов не поступило.

Межгрупповых различий в полученных нами ответах на письма не выявлено ($p > 0,1$). Однако в группе неудовлетворительных результатов было получено больше сообщений о смерти больных ($p < 0,05$). Соответственно, доля ответивших на вопросы анкет в группе пациентов с удовлетворительными результатами лечения была выше ($p < 0,05$). При оценке показателей баллов по шкалам (ФФ, РФ, ИБ, ОЗ, ЖА, СФ, РЭ, ПЗ) зафиксированы ненормальные распределения, поэтому в описательной статистике использованы показатели медианы и 25, 75 процентилей. Показатель физического функционирования (ФФ) у больных с неудовлетворительными ближайшими результатами хирургического лечения был самым низким. Незначительное уменьшение показателя ФФ наблюдали в сравнении с пациентами СД без СДС и у больных с удовлетворительными ближайшими результатами хирургического лечения. Мы связываем этот факт с длительным (3–6 месяцев) периодом медицинской реабилитации и использования вспомогательных средств функциональной разгрузки нижней конечности (костыли, кресло-каталка, ходунки). Показатель ролевого функционирования (РФ) оказался крайне низким у больных всех групп сравнения, что отражало преобладание социально малоактивных пациентов –

пенсионеров и инвалидов, а также неудовлетворенность остальных качеством своей ролевой деятельности. Интенсивность боли (ИБ) в группе больных после высоких ампутаций превосходила таковую у пациентов после органосохраняющих операций и у пациентов без поражения нижних конечностей (1:2). Баллы общего здоровья (ОЗ) имели низкие значения у пациентов всех групп сравнения, очевидно, в связи с пессимистической оценкой больными состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив дальнейшего лечения. Пациенты, перенесшие высокие ампутации, даже несколько выше оценивали показатель ОЗ, вероятно, вследствие радикального решения длительно существовавшей тяжелой проблемы со здоровьем. Показатель жизненной активности (ЖА) был снижен у всех больных, что свидетельствовало о снижении жизненной активности у всех обследованных пациентов с длительным течением (10–20 лет) СД. Группа больных с неудовлетворительными результатами хирургического лечения имела самый низкий балл социального функционирования (СФ) (1:2, по отношению к обеим группам сравнения), что объяснялось возникшими физическими ограничениями и эмоциональным состоянием в связи с потерей нижней конечности, ограничивающими социальную и трудовую активность и разрушившими привычный круг общения. В то же время в группе больных с удовлетворительными ближайшими результатами хирургического лечения осложненного СДС и в контрольной группе (пациенты СД без СДС) значения СФ существенно не различались (1:1).

Анкетирование выявило низкие показатели эмоционального состояния (РЭ) у больных всех групп сравнения. Полученные результаты, вероятно, отражали низкую трудовую и повседневную бытовую активность включенных в исследование больных старшей возрастной группы с длительным течением СД. Показатель психического здоровья (ПЗ) отражал соотношение поло-

жительных эмоций, тревоги и депрессии и составил в сравниваемых группах пациентов от 34 до 44 баллов из 100 возможных; межгрупповых различий не обнаружили. Во всех трех группах сравнения преобладали тревожное и депрессивное настроения. Интегральные показатели душевного благополучия (ДБ), составленные из шкал психического здоровья, ролевого функционирования, социального функционирования и жизненной активности, существенно не различались между группами сравнения и колебались в интервале 31–37 баллов из 100 максимальных. Причинами низких показателей ДБ во всех группах больных считали преобладание в их составе пенсионеров и инвалидов с длительным течением СД и низким уровнем социальной защищенности. Физические ограничения, связанные с утратой нижней конечности, и их социальные и иные последствия, сохранение интенсивного болевого синдрома в отдаленном послеоперационном периоде у больных с неудовлетворительными непосредственными результатами хирургического лечения обусловили самый низкий средний балл физического благополучия (ФБ) при парном сравнении с аналогичными показателями двух других групп ($p < 0,025$).

Таким образом, результаты анкетирования в отдаленные послеоперационные сроки при помощи опросника SF-36 пациентов с удовлетворительными и неудовлетворительными непосредственными исходами хирургического лечения осложненных форм СДС и больных СД без СДС выявили явные преимущества «экономных» резекций стопы по показателям физического и социального функционирования. Тем не менее во всех группах сравнения наблюдали выраженное снижение баллов душевного благополучия и показателей, его составляющих. В значительной мере это отражало низкое качество социальной реабилитации включенных в исследование пациентов – преимущественно старшей возрастной группы и с длительным течением сахарного диабета. ❁

Эндокринология



Литература

А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА

О рациональном выборе сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа

1. Аметов А.С., Кондратьева Л.В. Система «Флексидоза» – новые технологические возможности в управлении сахарным диабетом 2 типа // Русский медицинский журнал. Т. 14. 2006. № 4. С. 258–262.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической помощи в России по данным на январь 2007 г. // Сахарный диабет. 2008. № 3. С. 55–57.
3. Adegate E., Schatiner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // Ann. N. Y. Acad. Sci. Vol. 1084. 2006. № 1. P. 1–29.
4. Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W. et al. Cloning of the beta cell high affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // Science. 1995. Vol. 268. P. 423–426.
5. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. Vol. 358. 2008. № 24. P. 2545–2559.
6. Ihnat M.A., Thrope J.E., Ceriello A. Hypothesis: the “metabolic memory”, the new challenge of diabetes // Diabet. Med. Vol. 24. 2007. № 6. P. 582–586.
7. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia. Vol. 46. 2003. № 1. P. 3–19.
8. Campbell R.K. Glimperide role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. Vol. 32. 1998. № 10. P. 1044–1052.
9. Kimmel B., Inzucchi S.E. Oral agents for type 2 diabetes: an update // Clin. Diab. Vol. 23. 2005. № 2. P. 64–76.
10. Kramer W., Müller G., Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at beta-cells // Horm. Metab. Res. Vol. 28. 1996. № 9. P. 464–468.
11. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany – results from the CODE-2 study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. Vol. 110. 2002. № 1. P. 10–16.
12. Massi-Benedetti M. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study // Diabetologia. Vol. 45. 2002. № 7. P. S1–S4.
13. O’Rahilly S., Savill J. Science, medicine, and the future non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm // BMJ. Vol. 314. 1997. № 29. P. 955–967.
14. Ruigomez A., Garcia Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // Eur. J. Epidemiol. Vol. 14. 1998. № 15. P. 439–445.
15. Schmitz O., Lund S., Andersen P.H. et al. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes a randomized double-blind study with repaglinide // Diabetes Care. Vol. 25. 2002. № 2. P. 342–346.
16. Seino S., Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels // Prog. Biophys. Mol. Biol. Vol. 81. 2003. № 2. P. 133–176.
17. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. et al. Incremental of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. Vol. 155. 2006. № 4. P. 615–622.
18. Siconolfi-Baez L., Banerji M.A., Lebovitz H.E. Characterization and significance of sulphonylurea receptors // Diabetes Care. Vol. 13. 1990. Suppl. 3. P. 2–8.
19. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. Vol. 321. 2000. P. 405–412.
20. Tentolouris N., Matsagura M., Psallas M. et al. Relationship between antidiabetic treatment with QT dispersion during acute coronary syndromes in type 2 diabetes: comparison between patients receiving sulfonylureas and insulin // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. Vol. 113. 2005. № 5. P. 298–301.
21. Trovati M., Burzacca S., Mularoni E. et al. Occurrence of low blood glucose concentrations during the afternoon in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients on oral hypoglycaemic agents: importance of blood glucose monitoring // Diabetologia. Vol. 34. 1991. № 9. P. 662–667.
22. Wild S., Roglic A., Green R. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. Vol. 27. 2004. № 5. P. 1047–1053.

В.Н. ШИШКОВА

Роль метаболических расстройств, обусловленных инсулинорезистентностью, в патогенезе когнитивных нарушений и возможность их коррекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, предиабетом и метаболическим синдромом

1. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001. 272 с.
2. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. Vol. 27. 2004. № 5. P. 1047–1053.
3. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет второго типа у детей и подростков // Сахарный диабет. 2001. № 4. С. 26–31.
4. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia // Diabetic Med. Vol. 16. 1999. № 2. P. 93–112.
5. Vanhanen M., Koivisto K., Karjalainen L., Helkala E.L., Laakso M., Soininen H., Riekkinen P. Sr. Risk for non-insulindependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function // NeuroReport. Vol. 8. 1997. № 6. P. 1527–1530.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.: МИА, 2005. 677 с.
7. Бондарева В.М., Чистякова О.В. Инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга // Нейрохимия. 2007. Т. 24. № 1. С. 8–20.
8. Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P., Xu Huaxi. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer’s disease? // Trends Pharmacol. Sci. Vol. 23. 2002. № 6. P. 288–293.
9. Pasquier F., Boulogne A., Leys D., Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia // Diabetes Metab. Vol. 32. 2006. № 5. P. 403–414.
10. Kalmijn S., Feskens E.J.M., Launer L.J., Stijnen T., Kromhout D. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men // Diabetologia. Vol. 38. 1995. № 9. P. 1096–1102.
11. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F., Pols H.A.P., Hofman A., Breteler M.M.B. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study // Neurology. Vol. 53. 1999. № 9. P. 1937–1942.
12. Nooyens A.C.J., Baan C.A., Spijkerman A.M.W., Verschuren W.M.M. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: The Doetinchem Cohort Study // Diabetes Care. Vol. 40. 2010. № 9. P. 1964–1969.
13. Grimley E.J., Areosa S.A. Effect of the treatment of type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia // Cochrain Database Syst. Rev. 2003. № 1. CD003804.
14. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. Vol. 37. 1988. № 12. P. 1595–1607.
15. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004. 164 с.
16. D’Agostino R.B. Jr., Hamman R.F., Karter A.J., Mykkanen L., Wagenknecht L.E., Haffner S.M. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study // Diabetes Care. Vol. 27. 2004. № 9. P. 2234–2240.
17. Consensus development conference on insulin resistance. 5–6 November 1997. American Diabetes Association // Diabetes Care. Vol. 21. 1998. № 2. P. 310–314.



Литература

18. Balkau B., Eschwège E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 1. 1999. Suppl. 1. P. S23–S31.
19. Nigro J., Osman N., Dart A.M., Little P.J. Insulin resistance and atherosclerosis // *Endocr. Rev.* Vol. 27. 2006. № 3. P. 242–259.
20. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease / U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes.* Vol. 44. 1995. № 11. P. 1249–1258.
21. Stern M.P., Fatehi P., Williams K., Haffner S.M. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? // *Diabetes Care.* Vol. 25. 2002. № 10. P. 1851–1856.
22. Glycemic Control Algorithm. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology Consensus Panel I on Type 2 Diabetes Mellitus // *Endocr. Pract.* Vol. 15. 2009. № 6. P. 540–559.
23. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L., Stein P.P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 9. 2007. № 2. P. 194–205.
24. Aschner P., Katzeff H.L., Guo H., Sunga S., Williams-Herman D., Kaufman K.D., Goldstein B.J. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 12. 2010. № 3. P. 252–261.
25. Проект Рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2009 // <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i243/Национальные%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20метаболического%20синдрома.pdf>.

А.М. МКРТУМЯН

Сакаглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4 в лечении сахарного диабета 2 типа

1. Ahrén B. GLP-1 and extra-islet effects // *Horm. Metab. Res.* Vol. 36. 2004. № 11/12. P. 842–845.
2. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B., Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon // *Diabetes Spectrum.* Vol. 17. 2004. № 3. P. 183–190.
3. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 286. 2004. № 6. P. E882–E890.
4. Drucker D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* Vol. 26. 2003. № 10. P. 2929–2940.
5. Drucker D.J. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides // *Gastroenterology.* Vol. 122. 2002. № 2. P. 531–544.
6. Dungan K., Buse J.B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide // *Clinical diabetes.* Vol. 23. 2005. № 2. P. 56–62.
7. Egan J.M., Meneilly G.S., Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exenatide-4 in type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 284. 2003. № 6. P. E1072–E1079.
8. Flint A., Raben A., Astrup A., Holst J.J. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans // *J. Clin. Invest.* Vol. 101. 1998. № 3. P. 515–520.
9. Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A., Zehnder C.E., Huber A.R., Kreyenbuehl M., Gutmann H., Drewe J., Henzen C., Goeke B., Beglinger C. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 89. 2004. № 6. P. 3055–3061.
10. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M.J., Widel M.H., Brodows R.G. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* Vol. 143. 2005. № 8. P. 559–569.
11. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H., Vilsbøll T., Hartmann B., Henriksen E.E.G., Byrjalsen I., Krarup T., Holst J.J., Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // *J. Bone Miner. Res.* Vol. 18. 2003. № 12. P. 2180–2189.
12. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 287. 2004. № 2. P. E199–E206.
13. Holst J.J. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagon-like peptide-1 // *Expert Opin. Investig. Drugs.* Vol. 8. 1999. № 9. P. 1409–1415.
14. Jeibmann A., Zahedi S., Simoni M., Nieschlag E., Byrne M.M. Glucagon-like peptide-1 reduces the pulsatile component of testosterone secretion in healthy males // *Eur. J. Clin. Invest.* Vol. 35. 2005. № 9. P. 565–572.
15. Kieffer T.J., Habener J.F. The glucagon-like peptides // *Endocrine Reviews.* Vol. 20. 1999. № 6. P. 876–913.
16. Kim Y.B., Kopcho L.M., Kirby M.S., Hamann L.G., Weigelt C.A., Metzler W.J., Marcinkeviciene J. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118) // *Arch. Biochem. Biophys.* Vol. 445. 2006. № 1. P. 9–18.
17. Kreymann B., Ghatei M.A., Williams G., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 (7-36): a physiological incretin in man // *Lancet.* Vol. 330. № 8571. 1987. P. 1300–1304.
18. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 25. 1965. № 10. P. 1317–1324.
19. Nauck M.A. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes // *Horm. Metab. Res.* Vol. 36. 2004. № 11/12. P. 852–858.
20. Nauck M.A., Baller B., Meier J.J. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes.* Vol. 53. 2004. Suppl. 3. P. S190–S196.
21. Nauck M.A., Meier J.J., Creutzfeldt W. Incretins and their analogues as new antidiabetic drugs // *Drug News Perspect.* Vol. 16. 2003. № 7. P. 413–422.
22. Nauck M.A., Meier J.J. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes // *Regul. Pept.* Vol. 128. 2005. № 2. P. 135–148.
23. Perry T.A., Greig N.H. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1 // *Curr. Drug Targets.* Vol. 5. 2004. № 6. P. 565–571.
24. Takei I., Kasatani T. Future therapy of diabetes mellitus // *Biomed. Pharmacother.* Vol. 58. 2004. № 10. P. 578–581.
25. Tang-Christensen M., Larsen P.J., Göke R. et al. Central administration of GLP-1(7–36) amide inhibits food and water intake in rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 271. 1996. № 4. Pt. 2. P. R848–R856.
26. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 10. 2008. № 5. P. 376–386.
27. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C.A., Klein E., List J., Blauwet M.B., Chen R. Once-daily saxagliptin monotherapy improves glycaemic control in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes.* Vol. 57. 2008. Suppl. 1. P. A154.
28. Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E., Xu Z., Allen E., Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 11. 2009. № 6. P. 611–622.
29. DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J., Gross J.L., Duan R.Y., Ravichandran S., Chen R.S. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone // *Diabetes Care.* Vol. 32. 2009. № 9. P. 1649–1655.
30. Chacra A.R., Tan G.H., Apanovitch A., Ravichandran S., List J., Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* Vol. 63. 2009. № 9. P. 1395–1406.



Литература

31. Ravichandran S., Chacra A.R., Tan G.H., Apanovitch A.M., Chen R. Saxagliptin added to a sulfonylurea is safe and more efficacious than up-titrating a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. Vol. 51. 2008. Suppl. 1. P. S342.
32. Allen E., Hollander P., Li J., Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with inadequately controlled type 2 diabetes // *Diabetologia*. Vol. 51. 2008. Suppl. 1. P. S342.
33. Wolf R., Frederich R., Fiedorek F., Donovan M., Xu Z., Harris S., Chen R. Evaluation of CV risk in saxagliptin clinical trials. Abstract № 8-LB // 69th Annual scientific sessions of the American Diabetes Association (New Orleans, LA, 5–9 Jun 2009): Late breaking abstracts // <http://scientificsessions.diabetes.org>.
34. Göke B., Gallwitz B., Eriksson J., Hellqvist Å., Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* Vol. 64. 2010. № 12. P. 1619–1631.
35. DeFronzo R. Once-daily saxagliptin added to metformin provides sustained glycemic control and is well tolerated over 102 weeks in patients with type 2 diabetes // 69th Annual scientific sessions of the American Diabetes Association (New Orleans, LA, 5–9 Jun 2009): Poster presentation // <http://scientificsessions.diabetes.org>.
36. Boulton D., Tang A., Patel C., Li L., Xu X., Frevert E., Kornhauser D. Pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in subjects with renal impairment. Abstract № P357 // 11th European Congress of Endocrinology (Istanbul, 25–29 Apr. 2009) // <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0020/ea0020p357.htm>.
37. Patel C., Castaneda L., Frevert U. et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of saxagliptin in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects. Abstract № 537-P // *Diabetes*. Vol. 57. 2008. Suppl. 1. P. A160.
38. Boulton D.W., Goyal A., Li L. et al. The effects of age and gender on the single-dose pharmacokinetics and safety of saxagliptin in healthy subjects. Abstract № 551-P // *Diabetes*. Vol. 57. 2008. Suppl. 1. P. A164.
39. Nowicki M., et al. Saxagliptin improves glycemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment compared with placebo // 70th Annual scientific sessions of the American Diabetes Association (Orlando, 25–29 June, 2010): Poster presentation // <http://scientificsessions.diabetes.org>.
40. Maheux P., Doucet J., Allen E., Ravichandran S., Harris S., Chen R., Brulle C. Efficacy and safety of saxagliptin 5 mg once-daily therapy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S302.
41. Ludwig D.S. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease // *JAMA*. Vol. 287. 2002. № 18. P. 2414–2423.

А.Н. ОРАНСКАЯ

Сахарный диабет 2 типа: целесообразность терапии инсулиновым аналогом пролонгированного действия – детемиром

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.* Vol. 329. 1993. № 14. P. 977–986.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
3. Havelund S., Plum A., Ribel U. et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin // *Pharmaceut. Res.* Vol. 21. 2004. № 8. P. 1498–1504.
4. Whittingham J.L., Havelund S., Jonassen I. Crystal structure of a prolonged-acting insulin with albumin-binding properties // *Biochemistry*. Vol. 36. 1997. № 10. P. 2826–2831.
5. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* Vol. 16. 2002. № 3. P. 475–492.
6. Анциферов М.Б. Аналог инсулина Левемир (Детемир) и новые возможности инсулинотерапии сахарного диабета // *Фарматека. Эндокринология. Кардиология*. 2006. Т. 118. № 3. С. 42–46.
7. Plank J., Bodenlenz M., Sinner F. et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir // *Diabetes Care*. Vol. 28. 2005. № 5. P. 1107–1112.
8. Hompesch M., Troupin B., Heise T., Elbroend B., Endahl L., Haahr H., Heinemann L. Time-action profile of insulin detemir and NPH insulin in patients with Type 2 diabetes from different ethnic groups // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 8. 2006. № 5. P. 568–573.
9. Haak T., Tiengo A., Waldhausl W., Draeger E. Treatment with insulin detemir is associated with predictable fasting blood glucose levels and favorable weight development in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 52. 2003. Suppl. 1. P. A120.
10. Heintjes E.M., Thomsen T.L., Penning-van Beest F.J.A., Christensen T.E., Herings R.M.C. Glycemic control and long-acting insulin analog utilization in patients with type 2 diabetes // *Adv. Ther.* Vol. 27. 2010. № 4. P. 211–222.
11. Vague P., Selam J.L., Skeie S., De Leeuw I., Elte J.W.F., Haahr H., Kristensen A., Draeger E. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart // *Diabetes Care*. Vol. 26. 2002. № 3. P. 590–596.
12. Home P., Bartley P., Landin-Olsson M., Russel-Jones D., Hylleberg B., Draeger E. Insulin detemir offers improved glycemic control, less weight gain, and flexible timing of administration compared to NPH insulin // *Diabetes*. Vol. 52. 2003. Suppl. 1. P. A122.
13. Rosenstock J., Davies M., Home P.D., Larsen J., Koenen C., Scherthaner G. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. Vol. 51. 2008. № 3. P. 408–416.
14. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 30. 2007. № 2. P. 263–269.
15. Pieber T.R., Treichel H.C., Robertson L.I., Mordhorst L., Gall M.A. Insulin detemir plus insulin aspart is associated with less risk of major as well as nocturnal hypoglycaemia than insulin glargine plus insulin aspart at comparable levels of glycaemic control in type 1 diabetes // *Diabetologia*. Vol. 48. 2005. Suppl. 1. P. A92.
16. Lüddecke H.J., Sreenan S., Aczel S., Maxeiner S., Yenigun M., Kozlovski P., Gydesen H., Dornhorst A. PREDICTIVE™ – a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort // *Diabet. Obes. Metab.* Vol. 9. 2007. № 3. P. 428–434.
17. Dornhorst A., Lüddecke H.J., Honka M., Ackermann R.W., Meriläinen M., Gallwitz B., Sreenan S. Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 diabetes patients: 14-week data from the European cohort of the PREDICTIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 24. 2008. № 2. P. 369–376.
18. Dornhorst A., Lüddecke H.J., Sreenan S., Koenen C., Hansen J.B., Tsur A., Landstedt-Hallin L. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE™ European cohort // *Int. J. Clin. Pract.* Vol. 61. 2007. № 3. P. 523–528.
19. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 2-е доп. М., 2007.
20. Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Дедов И.И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным // *Проблемы эндокринологии*. 2010. № 1. С. 3–8.
21. Blonde L., Meriläinen M., Karwe V., Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ study // *Diabet. Obes. Metab.* Vol. 11. 2009. № 6. P. 623–631.



Литература

22. Russel-Jones D., Bolinder J., Simpson R. Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with type 1 diabetes // *Diabetologia*. Vol. 45. 2002. Suppl. 2. P. A147.
23. King A.B. Insulin detemir: a better basal insulin for the management of diabetes? // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* Vol. 4. 2009. № 1. P. 15–23.
24. Levemir® dosing guidelines. 2007 // www.novonordisk.com.

А.А. НЕЛАЕВА, А.Г. ГЕННАДИНИК, Ю.В. ХАСАНОВА

Особенности действия и терапевтическая эффективность пролонгированной формы метформина

1. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Казаков И.А., Болоцкая Л.Л. Тенденции эпидемиологической ситуации по сахарному диабету у взрослого населения в России // *Диабетология*. 2009. Т. 52. № 1. С. 9–10.
2. Berstein L.M., Tsyrlina E.V., Vasilyev D.A., Poroshina T.E., Kovalenko R.G. The phenomenon of the switching of estrogen effects and joker function of glucose: similarities and relation to age-associated pathology and approaches to correction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1057. P. 235–246.
3. Халтурина Д.А., Коротаев А.В. Русский крест: факторы, механизмы и пути преодоления демографического кризиса в России. М., 2006.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (изд. 3-е, дополн.) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. М.: Медицина, 2007. 112 с.
5. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома // *Consilium medicum*. Т. 8. 2006. № 5. С. 643–649.
6. Демидова И.Ю., Горохова Т.В. Механизм действия и клиническое применение метформина (Сиофор®): обзор литературы // *Фарматека*. 2009. № 17. С. 10–15.
7. Dunn C.J., Peters D.H. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Drugs*. 1995. Vol. 49. № 5. P. 721–749.
8. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., Mills D.J., Rohlf J.L. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial // *Am. J. Med.* Vol. 103. 1997. № 6. P. 491–497.
9. Marathe P., Turner K. Steady-state pharmacokinetics of the metformin extended-release tablet versus immediate-release metformin in healthy subjects // *Diabetes*. Vol. 51. 2002. Suppl. 2. P. A474.
10. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // *Clin. Pharmacokinet.* Vol. 44. 2005. № 7. P. 721–729.
11. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I., Bruce S., Joyal S., Swanink R., Pans M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies // *Diabetes Obes Metab.* Vol. 7. 2005. № 1. P. 28–39.
12. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* Vol. 333. 1995. № 9. P. 541–549.
13. Fujioka K., Pans M., Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation // *Clin. Ther.* Vol. 25. 2003. № 2. P. 515–529.
14. Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 11. 2009. № 4. P. 338–342.
15. Kuczmarski R.J. Prevalence of overweight and weight gain in the United States // *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 55. 1992. Suppl. 2. P. 495S–502S.
16. Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* Vol. 22. 1998. № 1. P. 39–47.
17. Stern J.S., Hirsch J., Blair S.N., Foreyt J.P., Frank A., Kumanyika S.K., Madans J.H., Marlatt G.A., St Jeor S.T., Stunkard A.J. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity // *Obes. Res.* Vol. 3. 1995. № 6. P. 591–604.
18. Wolf A.M., Colditz G.A. Social and economic effects of body weight in the United States // *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 63. 1996. № 3. P. 466S–469S.
19. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 27. 2004. № 5. P. 1218–1224.
20. Schwartz S., Fonseca V., Berner B., Cramer M., Chiang Y.K., Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 29. 2006. № 4. P. 759–764.
21. Davidson J., Howlett H. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* Vol. 4. 2004. № 4. P. 273–277.

Е.А. ПИГАРОВА, Л.К. ДЗЕРАНОВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ

Клинический случай применения Пресайнекса у пациента с центральным несхарным диабетом вследствие гистиоцитоза Лангерганса

1. Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса // www.granulema.ru.
2. Пигарова Е.А. Центральный несхарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 203 с.
3. Goodfriend T.L., Friedman A.L., Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. Chapt. 133 / *Endocrinology* (5th ed.) / Ed. by L.J. DeGroot, J.L. Jameson. Philadelphia: Saunders, 2006.
4. Maghnie M., Bossi G., Klersy C., Cosi G., Genovese E., Aricò M. Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long-term follow-up of childhood Langerhans cell histiocytosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 83. 1998. № 9. P. 3089–3094.
5. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group // *Arch. Dis. Child.* Vol. 75. 1996. № 1. P. 17–24.

Т.В. ГРАЧЕВА, Е.И. ЛЕВЧИК, А.М. МКРТУМЯН

Влияние хирургического лечения синдрома диабетической стопы на качество жизни пациентов

1. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. М.: Практическая медицина, 2005. 197 с.
2. Галстян Г.Р. Синдром диабетической стопы // *Новый медицинский журнал*. 1998. № 3. С. 2–69.
3. Binkley J.M., Stratford P.W., Lott S.A., Riddle D.L. The lower extremity functional scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application // *Phys. Ther.* Vol. 79. 1999. № 4. P. 371–383.
4. Ware J.E. SF-36 health survey update // *Spine*. Vol. 25. 2000. № 24. P. 3130–3139.

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ», г. Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФЭнд/11 от 20 декабря 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2011 год (комплект №1-6) + 2 спецвыпуска	шт	1	2700-00	2700-00
Итого:					2700-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					2700-00

Всего наименований 1, на сумму 2700.00
Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:

ООО «Интер-Почта»	(495) 500-00-60
ООО «Артос-Гал»	(495) 160-58-48
ООО «ЦДИ Орикон-Плюс»	(495) 937-49-58
ООО «Урал-Пресс»	(495) 789-86-36 (37)
ООО «Коммерсант-Курьер»	(843) 291-09-99
ООО «Медико-фармацевтическое агентство»	(495) 332-03-10
МК-Периодика	(495) 672-70-89

Для стран СНГ и зарубежья:

ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
-------------------	-----------------

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 спутниковых
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»!

БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



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



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ-НЕТ!

www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).
Регистрационный номер: ПС-001348
Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.
Регистрационный номер: ПС-001108/08
Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.
Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.
Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.
Способ применения и дозы. **Таблетированная форма:** внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема

пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. **Раствор для в/в введения:** 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.
Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. При применении **таблетированной формы:** следует проявлять осторожность при применении ПНВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении **раствора для в/в введения:** Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. У пациентов, принимающих бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой

кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Lapp или глюкозо-галактозной мальабсорбция.
Условия отпуска из аптек. По рецепту.
Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.
Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

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

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

Дата выхода – февраль 2011 г
 2010-0151

Бонвива®
 ибандроновая кислота