

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

28
2015

эндокринология №3

Клинические исследования

Влияние кальцитонина лосося на снижение боли в спине у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани и неосложненными компрессионными переломами тел позвонков

Лекции для врачей

Дополнительные преимущества метформина с позиции доказательной медицины

Роль сулодексида в предотвращении развития и/или прогрессирования диабетической нефропатии

метформин



Сиофор

500 мг · 850 мг · 1000 мг



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

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

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹

1. Инструкции по применению препарата Сиофор® От 13.04.2012 и 16.04.2012

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

* В монотерапии

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

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

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

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Эффективная
фармакотерапия. 28/2015.
Эндокринология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА

(t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 57946

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

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

Содержание

Люди. События. Даты

Конгресс Американской диабетической ассоциации – 2015: обзор основных тем 4

Клинические исследования

Е.А. КУЛЯЕВ, О.В. ЦЫГАНКОВА, А.В. ГРАФОВ, О.В. ФАЛАМЕЕВА,
М.А. САДОВОЙ

Использование кальцитонина (Вепрены) у пациентов
с низкой минеральной плотностью костной ткани

и неосложненными компрессионными переломами тел позвонков

8

Клиническая эффективность

Е.В. БИРЮКОВА, И.А. МОРОЗОВА

Глюкофаж Лонг – эффективный и безопасный сахароснижающий препарат
для длительного применения

14

Лекции для врачей

Е.В. ДОСКИНА

Диабетическая нефропатия. Фокус на раннюю диагностику и терапию

24

Т.Ю. ДЕМИДОВА, И.Н. ДРОЗДОВА

Метформин: новые преимущества в свете доказательной медицины

32

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

Congress of the American Diabetes Association 2015: Essentials Review 4

Clinical Studies

Ye.A. KULYAYEV, O.V. TSYGANKOVA, A.V. GRAFOV, O.V. FALAMEYEVA,
M.A. SADOVOY
Administration of Calcitonin (Veprena) in Patients
with Low Bone Mineral Density and Uncomplicated Compression Fractures
of the Vertebral Bodies 8

Clinical Efficacy

Ye.V. BIRYUKOVA, I.A. MOROZOVA
Glucophage Long – an Effective and Safe Sugar-Lowering Drug
for a Long-Term Administration 14

Clinical Lectures

Ye.V. DOSKINA
Diabetic Nephropathy. Emphasized Early Diagnostics and Therapy 24

T.Yu. DEMIDOVA, I.N. DROZDOVA
Metformin: New Benefits Provided by Evidence-Based Medicine 32

Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия*

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

Уникальный
двойной механизм действия¹

Высокая эффективность
при низком риске развития гипогликемий²

Удобная схема титрации и приема:

1 таблетка 1 раз в день¹

Экономичная форма выпуска – 90 таблеток
в одной упаковке

Амарил[®]
глимепирид

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

Регистрационный номер: П N015530/01-161213. **Торговое название препарата:** Амарил[®]. **Международное непатентованное название:** глимепирид. **Лекарственная форма и состав:** таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины II поколения. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформин или инсулином). **Способ применения и дозы:** таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – (8 мг) с интервалами в 1-2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. **Противопоказания:** сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). **С осторожностью:** в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). **Особые указания:** в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Побочное действие:** гипогликемия. **В редких случаях:** тошнота, рвота; ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея; транзиторное повышение активности печеночных ферментов илили холестерина, глутатил; транзиторные нарушения зрения; обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови; тромбоцитопения; лейкопения; гемолитическая анемия; эритроцитопения; гранулоцитопения; агранулоцитоз; панцитопения; зуд; крапивница; кожная сыпь; аллергический васкулит; фотосенсибилизация. **Передозировка:** острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. **Код АТХ:** A10BB12. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

*Слово «уникальный» относится к МНН препарата глимепирид.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-161213. 2. Гликина И.В. с соавт., Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2/2012: 12-16.

SANOFI DIABETES

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

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



Конгресс Американской диабетической ассоциации – 2015: обзор основных тем



С 5 по 9 июля 2015 г. в Бостоне (США) прошел ежегодный, 75-й конгресс Американской диабетической ассоциации. В ходе научных сессий были рассмотрены современные подходы к диагностике, профилактике и лечению сахарного диабета и его осложнений, представлены результаты международных исследований антидиабетических препаратов, подняты проблемы, связанные с сахарным диабетом типа 2 и ожирением.

Программа конгресса Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) была довольно разнообразной. Так, были представлены результаты многоцентрового плацебоконтролируемого двойного слепого рандомизированного с параллельными группами исследования по оценке частоты развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) ситаглиптином – TECOS. Исследование TECOS проводилось с декабря 2008 г. по декабрь 2014 г. В нем приняли участие более 14 000 пациентов старше 50 лет из 38 стран, в том числе из России. Средняя продолжительность наблюдения – три года.

На конгрессе были представлены результаты еще одного крупного исследования – ELIXA. Это первое исследование с участием агониста глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) и высоким риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании были рандомизированы более 6000 пациентов из 49 стран, длительность СД – $9,3 \pm 8,2$ года, в анамнезе у участников перенесенный инфаркт миокарда (83% случаев) и нестабильная стенокардия (17% случаев).

Основной целью этих исследований было сравнить сердечно-сосудистую безопасность терапии ситаглиптином (исследование TECOS) и ликсисенатидом (исследование ELIXA) с обычной терапией (без ситаглиптина и ликсисенатида). Основной конечной точкой исследований – комбинированный показатель времени до достижения любого из следующих событий: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и нестабильной стенокардии, требующей госпитализации. Результаты исследований свидетельствуют, что ситаглиптин и ликсисенатид не увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2.

На конгрессе обсуждались вопросы возможных побочных эффектов ингибиторов ДПП-4 на фоне одновременного приема с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в частности повышения периода полураспада брадикинина и субстанции P, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и сердечного ритма.

Был проанализирован эффект совместного применения ингибитора ДПП-4 алоглиптина и ингибиторов АПФ в исследовании EXAMINE. Сердечно-сосудистые исходы у пациентов с высоким



Здравоохранение сегодня

сердечно-сосудистым риском в группе алоглиптина и группе плацебо не различались.

Активно продолжают обсуждаться вопросы влияния на функционирование и наличие бурой и бежевой жировой ткани (возможная точка приложения в лечении ожирения и СД 2).

На конгрессе была представлена серия докладов «50 оттенков бежевого». Так, исследование на мышцах показало, что TRB3 ингибирует инсулиновый сигнал в бурой жировой ткани, результатом чего является ухудшение дифференцировки и функции бурых адипоцитов (Ha-Won Jeong, Университет Южной Каролины).

V. Spiegelman (Институт раковых исследований Дана-Фарбер) представил данные о том, что бежевые адипоциты содержат большее количество креатина по сравнению с бурыми адипоцитами, а футильный цикл фосфорилирования и дефосфорилирования креатина приводит к увеличению энергозатрат и теплопродукции.

Избыточная масса тела все чаще отмечается у больных СД 1. J. Kristen и соавт. сообщили о снижении массы тела, процентного содержания жира и общей жировой массы у подростков 12–19 лет с СД 1 (длительность заболевания больше года) при комбинации инсулина и метформина.

Один из симпозиумов конгресса был посвящен взаимосвязи генетики, состояния желудочно-кишечного тракта (гормоны, кишечная микрофлора) и глюкозы, что не менее важно, чем каждый фактор в отдельности. Доктор T. Mirshahi представил новые результаты многолетней работы Медицинского центра Гейзингер по идентификации и обоснованию факторов, которые могут предсказать успех или неудачу бариатрической хирургии. Группа уже опубликовала алгоритм DiaRem, который может помочь выявить пациентов, у которых, скорее всего, наступит ремиссия СД 2 после проведенной операции.

Ученые проанализировали данные более чем 3000 пациентов, перенесших бариатрические операции, для улучшения прогностических возможностей алгоритма DiaRem. Цель – выявить как частые, так и редкие генетические варианты, связанные с полной ремиссией СД 2 после операции. Кроме того, оценивались снижение массы тела, изменения сердечно-сосудистой системы, функции печени и других систем и органов.

В дополнение к стандартным данным электронных медицинских карт пациентов Медицинский центр Гейзингер также владеет обширным био-банком образцов сыворотки, взятых до и после операций, а также образцов тканей, взятых во время операции. Благодаря высокому уровню составления информированных согласий бариатрических пациентов исследователи могут выбирать дизайн проводимых вмешательств.

«Около 40% наших пациентов имеют СД 2, – объяснил T. Mirshahi. – После шунтирования желудка многие из них достигают полной клинической ремиссии заболевания. Мы хотели бы выявить факторы, способствующие ремиссии после проведенной бариатрической операции. Наши исследования по геномике будут способствовать улучшению такого прогнозирования».

Гены играют роль во вкусовых ощущениях. Восприятие вкуса является одним из основных факторов, определяющих риск развития ожирения, злоупотребления алкоголем и др. Например, носители гена TAS2R38 имеют большую чувствительность к горькому вкусу и более разборчивы в выборе пищи. Предварительные данные показывают, что вкусовой статус может быть связан с возможностью похудеть в случае участия в программе снижения массы тела. Генетические варианты «горьких» генов могут быть связаны с изменениями глюкозы во время теста на толерантность к глюкозе.

«Это отнюдь не черно-белый вариант генетической детерминации пищевого поведения, – отметила N.I. Steinle (Университет Мэриленда). – Культура, знакомство с различными продуктами и другие факторы играют роль в пищевом поведении. Так же, как и внешние факторы: успешное снижение массы тела и бариатрическая хирургия. Вкусовые рецепторы найдены не только на языке, они экспрессируются на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Они играют важную роль в метаболическом ответе на питание. Например, влияют на продукцию и секрецию инсулина, так же как другие гормоны, которые обеспечивают обратную связь с мозгом, чтобы регулировать чувство насыщения. Вкусовые рецепторы участвуют во многих метаболических путях, которые регулируют то, что мы едим, и сколько мы едим. И есть генетические факторы, которые влияют на функцию вкусовых рецепторов».

Гены также играют роль в метаболизме продуктов и определяют эффекты (хорошие и плохие) различной пищи при диабете. Lu Qi (Гарвардская школа общественного здравоохранения) представил последние достижения в области генетики питания, генетические факторы, которые влияют на питание.

Другой ведущий сессии, O. Pedersen (Центр фундаментальных метаболических исследований фонда «Ново Нордиск», Университет Копенгагена), представил данные о взаимодействии между кишечной микрофлорой и обменом веществ.

Целая серия докладов конгресса была посвящена генетическим исследованиям в области диабетологии. В настоящее время благодаря полногеномным исследованиям (GWAS) идентифицировано более 80 локусов, ассоциированных с предраспо-

эндокринология



В настоящее время применяются два вида терапии инкретинами: агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4. Результаты исследования не поддерживают концепцию совместного применения агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4

ложенностью к СД 2. В результате проведенного в Японии крупнейшего метаанализа генетических исследований идентифицировано еще семь таких локусов.

Часть докладов на конгрессе была посвящена базальным инсулиновым аналогам. Представлены результаты исследований IMAGINE с инсулином BIL (peglispro). У пациентов с СД 2, ранее не получавших инсулин, а также у пациентов с СД 1 peglispro значительно, чем инсулин гларгин снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), вызывал меньше ночных гипогликемий и меньшую прибавку массы тела. BIL продемонстрировал меньшую интра-индивидуальную вариабельность и большую предсказуемость действия по сравнению с инсулином гларгин.

Были представлены данные о новом базальном инсулине длительного действия Hm12470 (Hanmi Pharm Co, Ltd). Это инсулиновый аналог, конъюгированный с негликозилированным FC-регионом фрагмента иммуноглобулина человека через непептидный мостик. Инсулин Hm12470 предназначен для подкожного введения один раз в неделю, ожидаемый период полувыведения – 132 часа. Инсулин Hm12470 показал плоский профиль действия, отсутствие повышенного митогенного потенциала.

Ряд докладов был посвящен опыту применения инсулина гларгин U-300 (Туджео), который представляет собой инновацию на основе инсулина гларгин U-100. Несмотря на то что препараты Туджео и Лантус содержат одно и то же активное вещество – инсулин гларгин, его концентрация в препарате Туджео в три раза выше. Поэтому для одного и того же количества единиц инсулина гларгин вводимый объем Туджео составляет одну треть часть. Объем депонированного преципитата зависит от концентрации инъекционного раствора, однако количество единиц введенного вещества остается постоянным. Таким образом, Туджео образует преципитат меньшего объема, чем Лантус. В виду того что скорость высвобождения молекул инсулина гларгин из депо пропорциональна площади депо препарата, меньший объем преципитата Туджео обеспечивает более медленное выделение по срав-

нению с Лантусом, имеющим большой объем преципитата. В результате применение Туджео сопровождается более контролируемым, постепенным высвобождением инсулина и, следовательно, более равномерным и длительным снижением концентрации глюкозы в крови. Новая рецептура разработана с целью еще большего сглаживания пиков концентрации препарата, продления его действия и обеспечения более стойкого контроля концентрации глюкозы в крови. Был также приведен метаанализ исследований эффективности и безопасности гларгина U-300 – сравнение с инсулинами гларгин U-100, детемир, НПХ и деглюдек. Отмечено отсутствие существенной разницы в снижении уровня HbA1c и изменении массы тела при применении вышеперечисленных инсулинов, однако более низкая частота ночных гипогликемий при применении Туджео.

В настоящее время применяются два вида терапии инкретинами: агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4. М.А. Nauck и соавт. изучили эффективность совместного применения этих двух видов терапии: ситаглиптин в дозе 100 мг был добавлен к терапии лираглутидом в дозе 1,2 мг и метформином – 2044 ± 266 мг. Отмечено повышение концентрации ГПП и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида после стандартного теста со смешанной жидкой пищей, без существенного изменения концентрации С-пептида, иммунореактивного инсулина, глюкагона и глюкозы, что, вероятно, объясняется максимальной стимуляцией рецепторов ГПП-1 только лираглутидом. Полученные данные не поддерживают концепцию совместного применения агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4.

Ряд докладов был посвящен механизмам, рискам и исходам диабетической нефропатии. Темой выступления М. Niewczas и соавт. стали метаболомики детерминанты, ассоциированные с риском и протекцией прогрессирования поздней диабетической нефропатии при СД 1. Ученые выявили пять новых метаболитов, продемонстрировавших протективный эффект у пациентов с протеинурией (по сравнению с пациентами без протеинурии).

Другими основными темами конгресса ADA – 2015 были гипогликемии и состояние головного мозга, диабетическая ретинопатия, методы ее предупреждения, стратегии, направленные на предотвращение атеросклероза у пациентов с СД 1, моногенные формы СД, митохондриальная дисфункция – насколько это важно в развитии инсулинорезистентности, концепции терапии диабетической дислипидемии, эпидемиология диабетических осложнений, проблемы диабетической нейропатии, роль воспаления в развитии макроангиопатий. ❁

Подготовила Т.В. Никонова



XVI научно-практическая конференция
**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЕГО НАРУШЕНИЯ:
диагностика, лечение, профилактика**

28 октября 2015

Центральный Дом Ученых РАН
Пречистенка, 16

Основные темы: социально-демографические аспекты репродуктивного здоровья; мужское и женское бесплодие; невынашивание; патология шейки матки; инфекции, передающиеся половым путем; вопросы детской и подростковой гинекологии; эндокринные заболевания в гинекологии; тазовые боли; маммология

Приглашаются акушеры-гинекологи, репродуктологи, инфекционисты, дерматовенерологи, эндокринологи

Прямая интернет-трансляция на сайте www.medQ.ru

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Провайдер:
МЕДЗНАНИЯ+

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru



VI научно-практическая конференция
**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА
Метаболический синдром**

7 октября 2015

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат, 36

Основные темы:

- **Ожирение** – ведущий фактор риска развития сахарного диабета 2 типа
- **Уникальный подход** в одновременном безопасном и эффективном снижении гликемии и массы тела
- Сахарный диабет 2 типа – ведущая причина **кардиоваскулярных заболеваний**
- Сахарный диабет 2 типа и **когнитивная функция**: современные возможности диагностики и лечения
- **Инсулинорезистентность** – ключевое звено в нарушении углеводного, липидного и пуринового обмена.
Сахарный диабет и **подагра**
- Синдром поликистозных яичников как следствие инсулинорезистентности
- Возможности лечения **эректильной дисфункции** у больных сахарным диабетом

Приглашаются эндокринологи, кардиологи, диетологи, гинекологи, урологи, ревматологи и врачи общей практики

Прямая интернет-трансляция на сайте www.medQ.ru

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Провайдер:
МЕДЗНАНИЯ+

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru





¹Новосибирский
научно-
исследовательский
институт
травматологии
и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна

²Новосибирский
государственный
медицинский
университет

Использование кальцитонина (Вепрены) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани и неосложненными компрессионными переломами тел позвонков

Е.А. Куляев¹, О.В. Цыганкова², А.В. Графов¹,
О.В. Фаламеева¹, М.А. Садовой^{1, 2}

Адрес для переписки: Евгений Александрович Куляев, EKulyaev@niito.ru

Цель исследования: оценить влияние кальцитонина лосося (препарат Вепрена) на снижение боли в спине у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и неосложненными компрессионными переломами тел позвонков в составе комплексной антиостеопоротической терапии.

Материал и методы. Обследованы 100 человек в возрасте 49–85 лет (средний возраст – $67,0 \pm 18,0$ года) с низкой МПКТ (Т-критерий от -1,0 до -4,5 SD) и закрытыми неосложненными компрессионными клиновидными переломами тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника. Давность травмы – от одного дня до двух недель. Пациенты были разделены на две группы по 50 человек. Первая группа получала алендронат по 70 мг один раз в неделю, препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций) и альфакальцидол (1 мкг/сут). Кроме основного лечения пациенты ежедневно применяли интраназально Вепрену в дозе 200 МЕ/сут. Вторая группа – только базовую терапию. Длительность наблюдения – три месяца. Для оценки динамики интенсивности боли в спине использовали опросник Роланда – Морриса. Опрос проводился до лечения, через 7, 14, 21, 28, 42, 60 и 90 дней от начала терапии.

Результаты. В основной группе уже через семь дней выраженность боли была меньше на 60% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,032$), через 28 дней – на 80% ($p = 0,027$) – максимальный анальгетический эффект, который сохранился до окончания наблюдения.

Заключение. Использование в составе комплексной антиостеопоротической терапии Вепрены (курсовое применение) у пациентов с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков способствует выраженному уменьшению боли. Как следствие, повышается качество жизни пациентов, снижается потребность в дополнительных противовоспалительных препаратах и ненаркотических анальгетиках.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, переломы позвонков, болевой синдром, кальцитонин, Вепрена

Введение

Кальцитонин – пептидный гормон, продуцируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве другими органами. Рецепторы к кальцитонину

выявляются на остеокластах, моноцитах, в почках, мозге, гипофизе, плаценте, половых железах, легких и печени. Роль гормона в организме еще изучается.

На сегодняшний день установлено, что кальцитонин обладает

гипокальциемическим эффектом. Он подавляет активность остеокластов и снижает скорость костной резорбции, реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию кальция в кишечнике. Понижает почечную реабсорбцию фосфатов, вызывая



умеренное снижение уровня фосфора в крови. Гормон является антагонистом паратиреоидного гормона, но его роль в регуляции кальций-фосфорного обмена по сравнению с паратгормоном незначительна.

В настоящее время разработаны синтетические методы получения кальцитонина. Из восьми известных типов кальцитонина в клинической практике наиболее распространены синтетический кальцитонин лосося, кальцитонин свиньи и рекомбинантный человеческий кальцитонин. Кальцитонин лосося обладает большей биологической активностью, чем эндогенный кальцитонин человека, и более длительным действием [1, 2].

На фармацевтическом рынке России кальцитонин представлен тремя препаратами: оригинальным – Микальцик (Швейцария) и дженериками – Алостин (Канада) и Вепрена (Россия). Необходимо отметить, что качественные дженерики всегда интересовали врачей и пациентов ввиду более низкой стоимости и сопоставимой с оригинальными препаратами эффективности.

Назальная форма кальцитонина – препарат Вепрена уже давно применяется в России. Биодоступность препарата при интраназальном введении в два – четыре раза ниже таковой при парентеральном введении, то есть 200 МЕ назального спрея эквивалентны 50–100 МЕ инъекции. По эффективности назальный спрей не уступает инъекциям, при этом не вызывает серьезных побочных реакций и удобен для применения, что актуально у больных, ведущих активный образ жизни [1, 3].

Вепрена обладает быстрым и выраженным анальгетическим эффектом при болях, обусловленных низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и позвоночными переломами.

Анальгетический эффект реализуется через повышение уровня эндорфинов в крови, воздействие на метаболизм серотонина и моноаминов в центральной нервной системе, снижение чувствитель-

ности ноцицептивных рецепторов к местным альгогенным факторам (гистамину, серотонину, простагландинам, кининам, ацетилхолину и др.), подавление образования медиаторов, участвующих в передаче боли (нейротензина, соматостатина и др.). Применение препарата позволяет значительно улучшить качество жизни больных, в том числе повысить двигательную активность, и, как следствие, рано активизировать комплексные реабилитационные мероприятия, прежде всего при переломах позвоночника [1, 2].

Целью данного исследования стала оценка влияния кальцитонина лосося в форме назального спрея (препарат Вепрена) на боль в спине у пациентов с низкой МПКТ и несложными компрессионными переломами тел позвонков в составе комплексной антиостеопоротической терапии.

Материал и методы исследования

В исследование включали пациентов, которые отвечали следующим критериям:

- 1) пол – мужской или женский;
- 2) возраст – 49–85 лет;
- 3) МПКТ – Т-критерий от -1,0 до -4,5 SD (standard deviation – стандартное отклонение);
- 4) закрытые неосложненные компрессионные клиновидные переломы тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника;
- 5) болевой синдром в области травмы;
- 6) давность перелома – от одного дня до двух недель;
- 7) отсутствие предшествующей антиостеопоротической терапии;
- 8) отсутствие боли в спине неспецифической этиологии.

Было отобрано 100 человек. Средний возраст – $67,0 \pm 18,0$ года. Участников разделили на две группы по 50 человек. Пациенты основной группы получали базовую терапию: алендронат по одной таблетке (70 мг активного вещества) раз в неделю, препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций), альфакальцидол (1 мкг/сут) – и ежедневно Вепрену в дозе 200 МЕ/сут интраназально.

Контрольная группа – только базовую терапию. Все больные применяли корсетотерапию.

Продолжительность наблюдения – три месяца. Такой период выбран в соответствии с рекомендациями Европейского агентства по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) – данные рандомизированных контролируемых клинических исследований указывают на увеличение риска злокачественных новообразований у пациентов, получавших

Таблица 1. Опросник Роланда – Морри

№ п/п	Утверждение
1	Из-за спины большую часть времени я провожу дома
2	Я часто меняю положение для того, чтобы спине было удобнее
3	Из-за спины я хожу медленнее, чем обычно
4	Из-за спины я больше не выполняю по дому того, что делал раньше
5	Из-за спины я вынужден пользоваться перилами для подъема по лестнице
6	Из-за спины я часто ложусь, чтобы отдохнуть
7	Из-за спины я должен держаться за что-то, когда встаю с мягкого кресла
8	Из-за спины я прошу выполнить работу за меня
9	Из-за спины я одеваюсь медленнее, чем обычно
10	Из-за спины я могу стоять только непродолжительное время
11	Из-за спины я стараюсь не наклоняться или при необходимости становиться на колени
12	Из-за спины мне сложно вставать со стула
13	Спина болит почти постоянно
14	Из-за спины мне трудно поворачиваться в постели
15	Из-за боли в спине у меня не очень хороший аппетит
16	Из-за боли в спине мне сложно надевать носки (чулки)
17	Из-за спины я могу пройти только небольшое расстояние
18	Я хуже сплю на спине
19	Из-за боли в спине мне приходится одеваться с посторонней помощью
20	Из-за спины я практически целый день сижу
21	Из-за спины я избегаю тяжелой работы по дому
22	Из-за боли в спине я стал более раздражительным и несдержанным
23	Из-за спины я поднимаюсь по лестнице медленнее, чем обычно
24	Из-за спины я почти целый день лежу в постели



Таблица 2. Исходные показатели крови и мочи у пациентов с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков (Me [25%; 75%])

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Общий кальций в крови, ммоль/л	2,37 [2,16; 2,49]	2,42 [2,21; 2,46]
Ионизированный кальций в крови, ммоль/л	1,14 [1,05; 1,22]	1,18 [1,04; 1,20]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	135 [56; 150]	148 [47; 164]
Креатинин, мкмоль/л	68 [53; 97]	74 [53; 102]
Мочевина, ммоль/л	5,3 [2,5; 6,4]	6,7 [2,9; 7,1]
Кальций в моче, ммоль/сут	4,3 [2,9; 6,4]	5,7 [3,1; 6,9]

кальцитонин в течение длительного времени [4].

Исходно проведены рентгенологическое обследование поясничного и грудного отделов позвоночника и рентгеновская денситометрия (аппарат Discovery A, компания Hologic, США). МПКТ оценивали в четырех зонах: недоминантном предплечье, поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и проксимальных отделах правого и левого бедра [5].

Динамика болевого синдрома определялась по опроснику Роланда – Морриса, который был разработан для оценки влияния боли в грудном и поясничном отделах позвоночника на жизнедеятельность пациентов (табл. 1). Каждому утверждению соответствует 1 балл. Максимальное количество баллов – 24 свидетельствует о крайней выраженности наруше-

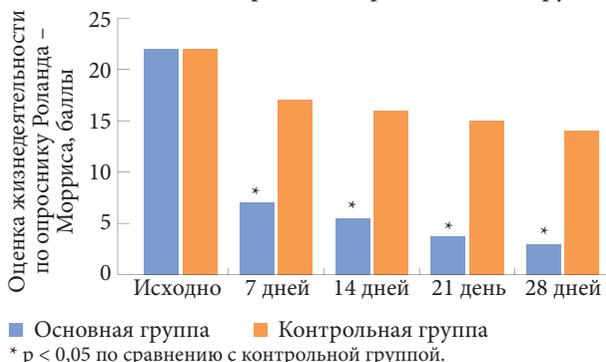


Рисунок. Динамика влияния боли на жизнедеятельность пациентов с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков на фоне проводимой терапии

ния жизнедеятельности. Опрос проводился исходно и через 7, 14, 21, 28, 42, 60 и 90 дней терапии.

Осуществлялся также биохимический мониторинг. Изучались основные показатели костного метаболизма: общий и ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза в крови и кальций в суточной моче – исходно, далее раз в месяц.

Противопоказаний к использованию назального спрея Вепрена у пациентов выявлено не было.

Для проведения исследования получено разрешение местного этического комитета.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей при нормальном распределении значений выполнено в виде среднего арифметического \pm SD, при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]). Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. Значимость различий количественных признаков в сравниваемых группах – по t-критерию Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерию Манна – Уитни (при распределении, отличном от нормального). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Биохимические показатели крови и мочи до начала антиостеопоротической терапии были в пределах нормы и достоверно не различались между пациентами основной и контрольной групп (табл. 2).

Влияние болевого синдрома на жизнедеятельность в группах исходно достоверно не различалось: $21,5 \pm 4,5$ против $21,7 \pm 3,8$ балла соответственно (см. рисунок). При опросе на седьмой день терапии препаратом Вепрена пациенты отметили существенное расширение жизнедеятельности вслед-

ствие снижения боли в спине – $7,0 \pm 3,7$ против $17,5 \pm 4,1$ балла ($p = 0,032$).

К 28-мудню наблюдения выраженность болевого синдрома в основной группе достигла минимальных значений – $2,8 \pm 1,3$ балла. Полученный результат сохранялся до окончания лечения. Таким образом, развернутый анальгетический эффект назального спрея Вепрена был продемонстрирован уже на 28-й день использования. Противовоспалительные препараты и ненаркотические анальгетики не применялись.

В контрольной группе в связи с персистирующей болью в спине через 14 дней сохранялось значительное ограничение жизнедеятельности – $16,7 \pm 4,1$ балла. Данный показатель на 21-й день терапии составил $15,1 \pm 4,7$ балла, на 28-й – $14,0 \pm 2,9$ балла. Выраженный болевой синдром в первые три месяца после компрессионного перелома тел позвонков в данной группе потребовал систематического использования противовоспалительных препаратов и/или ненаркотических анальгетиков.

При анализе торакалгий и люмбагий по опроснику Роланда – Морриса через 42, 60 и 90 дней существенных изменений по сравнению с 28-м днем терапии не отмечено. Так, на 90-й день наблюдения пациенты основной группы оценили нарушение жизнедеятельности в $2,5 \pm 2,7$ балла, контрольной группы – в $13,2 \pm 5,8$ балла ($p = 0,017$).

За период исследования осложнений и побочных эффектов на фоне проводимого лечения не зафиксировано.

Таким образом, сравнительный анализ показал:

- ✓ через семь дней применения назального спрея Вепрена выраженность боли снизилась на 60% (7 баллов по сравнению с 17,5 балла);
- ✓ через 28 дней – на 80% (2,8 балла по сравнению с 14,0 балла);
- ✓ максимальный анальгетический эффект наблюдался на 28-й день терапии и сохранялся до окончания наблюдения.

- **ЛЕЧЕНИЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**
- **БОЛИ В КОСТЯХ, СВЯЗАННЫЕ С ОСТЕОЛИЗОМ И/ИЛИ ОСТЕОПЕНИЕЙ**
- **БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА (ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ОСТЕИТ)**
- **НЕЙРОДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**



Реклама VPN.10.2014

РУ: ЛП 000017-261010



**Производитель: ООО «НАТИВА», Россия, 143402, Московская область,
Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел./факс: +7 (495) 502-16-43
e-mail:nativa-info@mail.ru; www.nativa.pro**

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Препарат отпускается по рецепту, перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

**Заключение**

На сегодняшний день однозначные данные об анальгетическом эффекте кальцитонина лосося при хронических болях в спине на фоне остеопороза или болях, имеющих другую этиологию, отсутствуют. В то же время эффективность препарата в отношении уменьшения острого болевого синдрома, связанного с компрессионными переломами тел позвонков, не вызывает сомнений (уровень доказательности А) [2]. Полученные в исследовании результаты согласуются с результатами отечественных и зарубежных ученых: достоверное снижение боли в спине уже через семь – де-

сять дней терапии кальцитонином как в форме назального спрея, так и в форме инъекций [1].

Лимитирующим фактором длительной терапии кальцитонином лосося в качестве патогенетического агента является отсутствие убедительных данных о его влиянии на риск развития переломов шейки бедра и периферических переломов, а также сообщение ЕМА о риске злокачественных новообразований. В этой связи представляется оправданным курсовое (до трех месяцев) использование кальцитонина, в том числе Вепрены, у пациентов с низкой МПКТ и неосложненными компрессионными перелома-

ми тел позвонков в составе комплексной терапии остеопороза, включающей бисфосфонаты как патогенетические препараты первой линии, препараты кальция и витамина D.

Применение Вепрены обеспечивает быстрый и устойчивый анальгетический эффект (наблюдается уже на седьмой день терапии и достигает максимума к 28-му дню), объективизированный по визуальной шкале. Это позволяет расширить жизнедеятельность пациентов и снизить потребность в дополнительных противовоспалительных препаратах и ненаркотических анальгетиках. ☼

Литература

1. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М., 2009.
2. Ярмолинская М.И. Постменопаузальный остеопороз: клиника, диагностика, профилактика, лечение. Учебное пособие. М.: Сербяные нити, 2014.
3. Clinician`s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.
4. ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Calcitonin/human_referral_000319.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
5. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. О.М. Лесняк. 2-е изд. Ярославль: ИПК «ЛИТЕРА», 2014.

Administration of Calcitonin (Veprena) in Patients with Low Bone Mineral Density and Uncomplicated Compression Fractures of the Vertebral Bodies

Ye.A. Kulyayev¹, O.V. Tsygankova², A.V. Grafov¹, O.V. Falameyeva¹, M.A. Sadovoy^{1,2}

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivian

²Novosibirsk State Medical University

Contact person: Yevgeny Aleksandrovich Kulyayev, EKulyaev@niito.ru

Objective: to assess influence of salmon calcitonin (Veprena) on lowering back pain in patients with low mineral bone density (MBD) and uncomplicated compression fractures of the vertebral bodies as a part of a combination anti-osteoporotic therapy.

Materials and methods. There were examined 100 people aged 49–85 years (average age: 67.0 ± 18.0 years) with low MBD (T-criterion = -1.0 ÷ -4.5 SD) and closed uncomplicated compression wedge fractures of vertebral bodies in thoracic and lumbar parts of the spine. Prescription of injury – from 1 day to 2 weeks. Patients were divided into 2 groups per 50 people in each group. The group 1 patients were given 70 mg alendronate once a week, calcium-containing drugs (600 mg/day calculated per elemental calcium) and alphacalcidol (1 µg/day). Along with the basic therapy, patients received daily intranasal Veprena (200 ME/day), whereas in group 2 – basic therapy alone. Duration of observation was three months. Roland-Morris questionnaire was used to evaluate dynamics in intensity of back pain: prior to treatment as well as on day 7, 14, 21, 28, 42, 60 and 90 after the onset.

Results. Pain intensity in the main group was lower by 60% as early as 7 days after the onset of treatment compared to control group (p = 0.032), on 28 days – by 80% (p = 0.027) – the peak of analgesic effect that was sustained till the end of observation.

Conclusion. By introducing Veprena (course therapy) into a combination anti-osteoporotic therapy in patients with uncomplicated compression fractures of the vertebral bodies it contributed to lowering pain manifestation. As a consequence, quality of patients' life was improved, and demand for using additional anti-inflammatory drugs and non-narcotic analgesic medicines was decreased.

Key words: mineral bone density, fracture of vertebral body, pain syndrome, calcitonin, Veprena

Эндокринология



XXIV научно-практическая конференция

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ с позиции доказательной медицины

9 сентября 2015

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат, 36

Основные темы: сочетанные функциональные нарушения; печеночная энцефалопатия; функциональный запор; железодефицитная анемия и лечебные подходы; функциональная диспепсия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; функциональные нарушения кишечника

Приглашаются гастроэнтерологи, гепатологи, проктологи и врачи общей практики

Прямая интернет-трансляция на сайте www.medQ.ru

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Провайдер:
МЕДЗНАНИЯ+

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru



ЭКСКЛЮЗИВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ



Амбулаторный прием

*Соединенными усилиями
Viribus Unitis*

СЕССИЯ № 7

Университетская клиника в поликлинике:
распределение ролей

22 сентября 2015

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат, 36

Ведет сессию А.Л. Вёрткин, заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова, руководитель Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи

Специальный гость – Д.Ю. Пушкарь, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный уролог Министерства здравоохранения РФ

Прямая интернет-трансляция на сайтах www.medQ.ru, www.vrachivmeste.ru, www.cito03.ru

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Провайдер:
МЕДЗНАНИЯ+

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru





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

Глюкофаж Лонг – эффективный и безопасный сахароснижающий препарат для длительного применения

Е.В. Бирюкова, И.А. Морозова

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

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) – хроническое заболевание, характеризующееся развитием микро- и макрососудистых осложнений. Их предотвращение является важной задачей современной медицины. В статье обсуждаются ключевые звенья патогенеза СД 2, патофизиологически обоснованные подходы к его лечению, в частности использование лекарственных средств, действие которых направлено на улучшение чувствительности тканей к инсулину. Подробно рассмотрены фармакологические характеристики метформина, возможности применения препарата у пациентов с хронической болезнью почек, неалкогольной жировой болезнью печени. Отражены основные преимущества Глюкофажа Лонг.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические осложнения, инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек, Глюкофаж Лонг

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) – опасное, прогрессирующее и очень распространенное заболевание. По оценке Международной федерации диабета, в 2014 г. число больных в мире достигло 387 млн, при этом доля СД 2 составила 90% случаев [1]. Ведущими причинами данной неблагоприятной тенденции являются избыточная масса тела/ожирение, гиподинамия и старение населения.

СД 2 считается многофакторным заболеванием, ассоциированным с различными сопутствующими метаболическими нарушениями. Он ухудшает не только сердечно-сосудистый, но общий прогноз [2–5]. Основная причина смерти пациентов с СД 2 – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевание в два-три раза увеличивает общую смертность [6].

Хронические осложнения СД 2 остаются главной проблемой для большинства пациентов. Гипергликемия является основным фактором риска микрососудистых осложнений [7]. Макрососудистые осложнения, как правило, обусловлены и другими весомыми факторами: висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), артериальной гипертензией, дислипидемией. В сочетании с гипергликемией они значительно ухудшают сердечно-сосудистый прогноз и требуют своевременного вмешательства [7–10]. Повышает риск развития патологии сердца и сосудов гипогликемия, способствующая активации контринсулярной защиты [11–13]. Известно, что гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому при выборе сахароснижающего препарата следует учитывать факторы, повышающие риск ее развития: возраст, патологию почек и печени [14–16].

Препятствовать эффективному лечению СД может и избыточная масса тела больных, которая нередко увеличивается на фоне проводимой терапии, особенно при



приеме препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [1, 8, 11]. Успехи, достигнутые в последние годы в области диабетологии, в значительной мере обусловлены внедрением в клиническую практику современных алгоритмов ведения пациентов с СД. При выборе терапевтического средства учитывается не только его эффективность, но и безопасность [1, 15, 17].

Согласно российскому алгоритму специализированной медицинской помощи больным СД 2 старт и интенсификация сахароснижающей терапии осуществляются в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Уровень HbA1c рекомендуется поддерживать в пределах выбранных индивидуальных значений – в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, осложнений и риска развития тяжелой гипогликемии. Изменять фармакотерапию при недостаточной эффективности на каждом этапе необходимо не позднее, чем через шесть месяцев от начала лечения [1]. В качестве препарата первой линии рекомендуется метформин, учитывая его эффективность в отношении снижения уровня гликемии, отсутствие влияния на массу тела, низкий риск развития гипогликемии, хорошую переносимость и относительно низкую стоимость [1, 4, 17].

На сегодняшний день метформин остается наиболее изученным препаратом монотерапии [18–21]. Метформин одинаково эффективен и безопасен как у молодых, так и пожилых пациентов [13, 18, 20].

Кроме того, выбор инсулинорезистентности (ИР) – фундаментального патофизиологического механизма развития СД 2 в качестве терапевтической мишени позволил улучшить чувствительность органов и тканей к инсулину. Результаты проведенных исследований продемонстрировали значимую роль ИР в развитии и прогрессировании ССЗ, а также

в повышении риска острых макрососудистых осложнений [3, 4, 22] и неблагоприятных прогнозов [18, 23]. Степень ИР является независимым предиктором прогрессирования заболеваний почек [24].

Метформин обладает выраженным ингибирующим действием в отношении ИР. Необходимо отметить, что устранение глюкозотоксичности вследствие эффективного снижения уровня глюкозы также улучшает чувствительность к инсулину [1, 25, 26]. Еще в исследовании UKPDS была отмечена способность метформина предотвращать развитие макрососудистых осложнений. Лечение метформином по сравнению с ПСМ и инсулином в большей степени улучшало прогноз больных: снизился на 36% риск смерти по любой причине, смерти от СД или инфаркта [21], что было подтверждено в последующих исследованиях [18, 19].

Эффекты метформина

Антигипергликемический эффект метформина – результат его воздействия на чувствительность к инсулину главным образом на уровне печени, а также мышечной и жировой тканей [25–27]. Метформин снижает продукцию глюкозы в основном за счет подавления глюконеогенеза: уменьшается экспрессия гена, индуцирующего этот процесс путем фосфорилирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – ко-активатора CREB-протеина [27, 28]. Кроме того, снижается поступление субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирование таких ферментов, как пируваткарбоксилаза, фруктозо-1,6-бисфосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза.

Известно, что избыточная продукция глюкозы печенью в ночные часы у больных СД 2 особенно неблагоприятна ввиду стимуляции процессов атерогенеза и развития резистентности к сахароснижающим препаратам. Так, при повышении концентрации глюкозы крови натощак

(ГКН) > 6,1 ммоль/л риск развития сердечно-сосудистых событий в последующие 12,4 года возрастает в 1,33 раза [29]. Прием метформина способствует снижению уровня ГКН на 25–30% (в среднем на 3,3–3,9 ммоль/л) [25, 26].

Под влиянием метформина чувствительность тканей к инсулину возрастает на 18–50%, в результате повышается утилизация глюкозы печенью, мышечной и жировой тканями. В этих тканях метформин способствует связыванию инсулина с рецепторами. Наблюдается также повышение их количества и аффинности, активация пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозин фосфатазы [25, 26].

Лечение метформином изменяет и липидный профиль: снижается концентрация триглицеридов на 10–20%, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 10%, при этом повышается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 10–20% [20, 25]. Метформин способствует снижению уровня и скорости окисления свободных жирных кислот (на 10–17 и 10–30% соответственно) и активации их реэстерификации. В результате устраняются эффекты липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткани и островки Лангерганса [26].

Интестинальный эффект метформина заключается в замедлении скорости всасывания углеводов. При этом препарат повышает утилизацию глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), усиливая анаэробный гликолиз как в состоянии насыщения, так и натощак. В результате постпрандиальная гликемия снижается в среднем на 20–45% [20, 25]. Таким образом, метформин вносит существенный вклад в предотвращение постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от ССЗ [20].

Предотвращение гипогликемии, учитывая ее опасные последствия,

эндокринология



Таблица 1. Относительный риск необходимости интенсификации сахароснижающей терапии в зависимости от стартового препарата

Интенсификация терапии	Ингибиторы ДПП-4	ПСМ	Тиазолидиндионы
Второй сахароснижающий препарат или инсулин	1,62 (1,47–1,79)	1,68 (1,57–1,79)	1,61 (1,43–1,80)
Второй сахароснижающий препарат	1,68 (1,52–1,87)	1,65 (1,54–1,77)	1,62 (1,44–1,83)
Инсулин	1,35 (1,06–1,74)	1,73 (1,49–2,00)	1,24 (0,93–1,67)

у больных СД 2, имеющих ССЗ, является крайне важным [4, 6, 10]. Благодаря указанным эффектам метформина происходит снижение уровня глюкозы без риска гипогликемических состояний, что является несомненным достоинством препарата [20]. Применение метформина приводит к снижению уровня HbA1c на 1,5–2,0% [1, 25]. Важно отметить, что, не оказывая прямых эффектов на бета-клетки поджелудочной железы, метформин улучшает секрецию инсулина, способствуя сохранению их функциональной активности. На фоне уменьшения ИР снижается базальный уровень инсулина в сыворотке крови [20, 25]. В связи с этим интересны результаты ретроспективного исследования [17], в котором анализировалась сахароснижающая терапия на этапе инициации и интенсификации. Количество участников – 15 516. Период наблюдения – с 2009 по 2013 г. Пациентов в зависимости от получаемого лечения разделили на группы: метформин, ПСМ, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Цель исследования – определить начало интенсификации терапии (добавление другого сахароснижающего средства, включая инсулин) у па-

циентов с СД 2, получавших пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) впервые. Только 57,8% пациентов начали терапию с метформина. С помощью регрессионного анализа Кокса установлено, что старт терапии с метформина (по сравнению с другими ПСП) ассоциировался с меньшей необходимостью интенсификации терапии в будущем ($p < 0,01$) (табл. 1). В частности, доля пациентов, которым потребовалось назначение второго сахароснижающего средства, в группе метформина составила 24,5%, ингибиторы ДПП-4 – 36,2%, ПСМ – 37,1%, тиазолидиндионов – 39,6%. Учитывая, что подавляющее большинство больных СД 2 имеют избыточную массу тела, первоочередной задачей лечения является ее снижение и поддержание в норме [1, 9]. На фоне терапии метформин у пациентов наблюдается уменьшение массы тела либо отсутствие ее увеличения. Кроме того, лечение сопровождается снижением отложения висцерального жира, что является независимым фактором риска развития ССЗ [20, 25]. Последние исследования свидетельствуют: метформин подавляет выработку орексигенного пептида грелина, повышает уровень глюкагоноподобного пепти-

да 1, обладающего анорексигенным действием. Это отчасти объясняет некоторые метаболические эффекты препарата [20, 30]. В последние годы активно обсуждаются кардиопротективные эффекты метформина [31]. Через подавление повышенной адгезии моноцитов к эндотелию сосудов, липоидоза метформин влияет на механизмы развития атеросклероза [32, 33]. Препарат ускоряет катаболизм ЛПНП, способствуя их конверсии в ЛПВП, снижает аккумуляцию эфиров холестерина в аорте, увеличивает содержание фосфолипидов и уменьшает содержание сфингомиелина. Наряду с этим метформин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы. В условиях *in vitro* метформин ингибировал лейкоцит-эндотелиальное взаимодействие, а также экспрессию на поверхность эндотелия внутриклеточной молекулы адгезии 1, сосудисто-клеточной молекулы адгезии 1 и E-селектина [25, 26]. Показано, что препарат оказывает положительное воздействие на систему гемостаза, реологию крови, функцию эндотелия и сосудистую реактивность [34, 35]. Результаты ряда работ позволили раскрыть и другие механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия препарата. Так, в исследованиях К. Isoda и соавт. продемонстрировано, что метформин дозозависимо ингибирует высвобождение интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, индуцированное ИЛ-1-бета, в гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах и эндотелиоцитах [36]. Авторы предполагают, что в основе этих процессов лежит снижение транслокации NF-κB. Поскольку клиническое значение этих свойств метформина не окон-

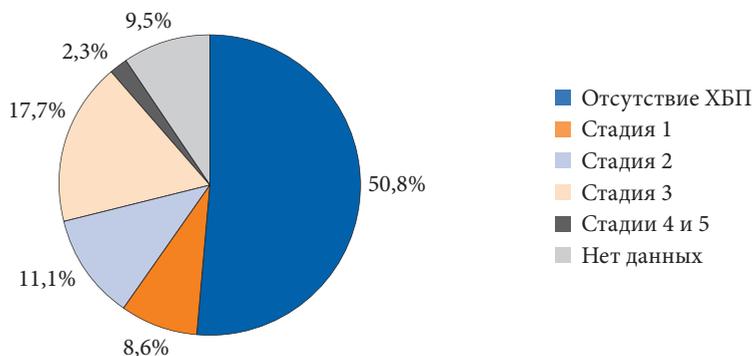


Рис. 1. Распространенность ХБП среди пациентов с СД 2

эндокринология



чательно подтверждено, их дальнейшее изучение представляет интерес.

Применение метформина при ХБП

Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных и инвалидизирующих осложнений СД 2. Риск развития хронической болезни почек (ХБП) при СД повышается в 2,6 раза [37, 38]. Заболевание выявляется примерно у трети пациентов (рис. 1).

Диабетическая нефропатия среди причин смерти стоит на втором месте после ССЗ. Она является основной причиной развития терминальной стадии ХБП. По потребности в гемодиализе и трансплантации почек больные СД по-прежнему удерживают лидерство [14, 16, 39].

Нарушение функции почек накладывает ограничение на выбор сахароснижающего средства [1, 16, 39] из-за повышенного риска развития гипогликемии (рис. 2) вследствие сниженного клиренса креатинина, а также нарушения ренального глюконеогенеза [2, 16, 39].

Понятие ХБП было введено для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике поражений почек. Оно объединяет различные повреждения почек и/или снижение их функции, сохраняющиеся в течение трех месяцев и более, вне зависимости от первичного диагноза [1, 2]. Для постановки диагноза ХБП в случае сохранной или повышенной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также ее незначительного снижения ($60 \leq \text{СКФ} < 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) необходимо наличие признаков повреждения почек:

✓ альбуминурия $\geq 30 \text{ мг/сут}$ или соотношение альбумин/креатинин (ал/кр) в моче $\geq 30 \text{ мг/г}$ ($\geq 3 \text{ мг/моль}$);

✓ изменение осадка мочи;

✓ электролитные нарушения;

✓ структурные и морфологические изменения;

✓ трансплантация почки в анамнезе.

При $\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ диагноз ХБП ставится даже в отсут-

ствии маркеров повреждения почек. Оценка нарушения функции почек необходима не только для первичной диагностики патологии почек, но и контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирования патологического процесса и определения прогноза. Стадия нарушения функции почек определяется по величине СКФ, как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов (табл. 2), с учетом уровня альбуминурии (табл. 3).

Основанием для введения классификации ХБП по уровню альбуминурии послужили данные о том, что риск общей и сердечно-сосудистой смерти и прогрессирования ХБП в любом диапазоне СКФ зависит от скорости экскреции альбумина (СЭА) с мочой [31]. Безусловно, неблагоприятные последствия ХБП могут быть предупреждены или отсрочены в случае ранней диагностики и лечения [14, 16, 40].

В настоящее время активно обсуждается возможность применения метформина при ХБП [40, 41]. Необходимо отметить, что метформин не метаболизируется в организме и экскретируется преимущественно почками. При $\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ экскреция препарата снижается [26, 39, 42]. Из-за этого повышается риск развития лактатацидоза. Частота встречаемости – 6 случаев на 100 тыс. пациенто-лет. Од-

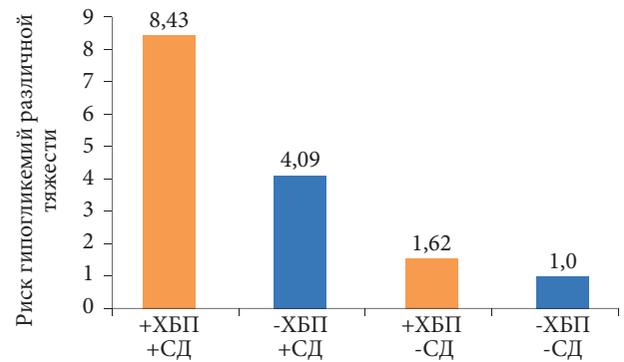


Рис. 2. ХБП и риск развития гипогликемических состояний (глюкоза в крови < 2,7 ммоль/л)

нако установлено, что ожидаемый риск развития лактатацидоза при использовании метформина составляет 3–8,1 случая на 100 тыс. пациенто-лет [41–43]. При этом он развивается у больных СД с выраженной почечной недостаточностью [39, 41].

Для предотвращения лактатацидоза до назначения препарата необходимо тщательно обследовать больных с целью выявления противопоказаний к его применению.

К противопоказаниям относятся:

- ✓ заболевания, сопровождающиеся тканевой гипоксией (сердечная или легочная недостаточность, инфаркт миокарда, анемия и др.);
- ✓ почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина $< 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$);
- ✓ печеночная недостаточность, алкоголизм;

Таблица 2. Стадии ХБП в зависимости от СКФ

Стадия ХБП	Определение	СКФ, мл/мин/1,73м ²
1	Высокая и оптимальная	> 90
2	Незначительно сниженная	60–89
3а	Умеренно сниженная	45–59
3б	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

Таблица 3. Индексация ХБП по уровню альбуминурии

Индекс ХБП	Ал/кр		СЭА, мг/сут	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	< 3	< 30	< 30	Норма или незначительно повышенная
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышенная
A3	> 30	> 300	> 300	Значительно повышенная

- ✓ беременность, лактация;
- ✓ острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств);

✓ диабетический кетоацидоз.
Ретроспективная оценка использования метформина у пациентов Чикагского университета за 2004–2009 гг. и пациентов, участвовавших в исследовании NHANES, за 1999–2006 гг. продемонстрировала, что применение метформина достаточно распространено при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [39]. Значительное снижение клиренса метформина происходит при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² – абсолютное противопоказание для назначения препарата. При СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² экскреция метформина снижается на 45–60%, что требует уменьшения дозы препарата и мониторинга функции почек каждые три – шесть месяцев. В случае дальнейшего снижения СКФ препарат отменяют.

Применение метформина при СКФ 45–50 мл/мин/1,73 м² безопасно в отсутствие других факторов риска развития лактатацидоза: плохой контролируемый СД, кетоацидоз, длительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и состояния,

связанные с выраженной гипоксией [1, 42].

Применение метформина при НЖБП

У больных СД 2 часто наблюдаются заболевания ЖКТ, среди которых лидирует неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП). Понятие НЖБП объединяет клинико-морфологические изменения печени – от жирового гепатоза, неалкогольного стеатогепатита до фиброза с возможным исходом в виде цирроза, развивающиеся вследствие воздействия различных факторов у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [44, 45]. Поскольку развитие НЖБП связано с ИР, первая диагностируется у 50–78% пациентов с СД 2. НЖБП в свою очередь способствует развитию ССЗ [44, 45]. Следовательно, применение метформина при сочетании СД 2 и НЖБП патогенетически оправданно.

Как уже отмечалось, основной механизм действия метформина реализуется посредством активации цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что сопровождается снижением синтеза триглицеридов из жирных кислот и подавлением митохондриального бета-окисления, снижением экспрессии туморонекротического фактора альфа и транскрипционных факторов, от-

ветственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А [20, 25, 28]. Результаты ретроспективного исследования (2000–2010 гг.), включавшего больных СД 2 с циррозом печени (n = 250), показали, что у пациентов, получавших метформин (n = 172) на момент постановки диагноза «цирроз», по сравнению с пациентами (n = 78), которым метформин на этом этапе был отменен, статистически значимо увеличилась пятилетняя выживаемость (11,8 против 5,6 года, p < 0,0001). При этом применение метформина (после поправки на возраст, индекс массы тела, длительность заболевания) стало независимым предиктором лучшей выживаемости (относительный риск 0,43 (95% ДИ 0,24–0,78), p = 0,005). Прием метформина способствовал снижению риска смерти на 57% [46].

Глюкофаж Лонг

Установлено, что 5–10% пациентов с СД прекращают принимать метформин в связи с негативными явлениями со стороны ЖКТ [20, 47]. Повысить эффективность терапии, сократить частоту побочных реакций и, как следствие, увеличить приверженность пациентов лечению позволяет метформин замедленного высвобождения – препарат Глюкофаж Лонг [47, 48]. Данная лекарственная форма появилась благодаря созданию таблетки с системой диффузии через гелевый барьер (рис. 3). Активное вещество содержится внутри двухслойного гидрофильного полимерного матрикса (внутренний полимерный матрикс), окруженного закрытым полимерным матриксом (наружный полимерный матрикс). После приема препарата полимеры наружного плотного слоя гидратируются и таблетка Глюкофаж Лонг превращается в гелеподобную массу, увеличиваясь в размерах. Такая трансформация способствует замедлению эвакуации через привратник и увеличивает время нахождения препарата в желудке. Препарат, высвобождаясь для абсорбции из внутреннего слоя, диффундирует через внешний полимерный матрикс. Высвобождение

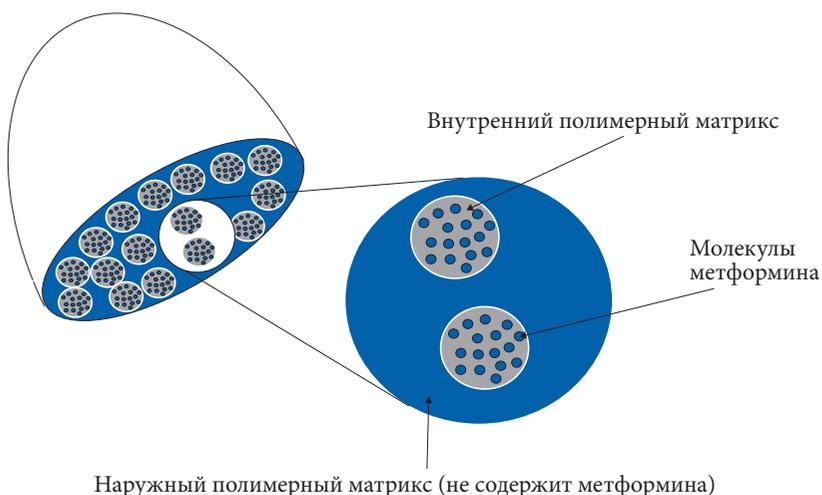


Рис. 3. Структура таблетки Глюкофажа Лонг



90% содержащегося лекарственного вещества при этом занимает около 10 часов, в отличие от традиционной формы, когда 90% метформина высвобождается в течение 30 минут.

Важно отметить, что скорость высвобождения вещества не зависит от перистальтики кишечника, уровня pH, что сводит к минимуму вариабельность поступления препарата в ЖКТ.

Исследования фармакокинетики показали, что после однократного приема 2000 мг метформина замедленного высвобождения площадь под кривой зависимости «концентрация – время» была аналогична таковой после двукратного приема 1000 мг метформина обычного высвобождения, что свидетельствует о биоэквивалентности данных лекарственных форм [48, 49].

Доказано, что время достижения пиковой концентрации Глюкофажа Лонг увеличивается до 7 часов (для метформина обычного высвобождения оно составляет 2,5 часа) [49]. Следовательно, Глюкофаж Лонг обладает более длительным действием, что позволяет принимать его один раз в день. Это в свою очередь способствует повышению приверженности и результатов терапии СД 2 [47–49].

При аналогичной биодоступности пиковая концентрация метформина замедленного высвобождения по сравнению с таковой метформина обычного высвобождения снижена на 25% [49].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Глюкофаж Лонг продемонстрировал такую же эффективность в снижении уровня HbA1c, как и метформин обычного высвобождения [50].

Кроме того, благодаря фармакокинетике Глюкофажа Лонг удается избежать быстрого подъема концентрации метформина в плазме и, как следствие, развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ (рис. 4) [47–50]. Так, при ретроспективном анализе медицинских карт пациентов с СД 2 на предмет гастроинтестинальной переносимости двух форм метформина показано существенное сокраще-

ние частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов, переведенных с терапии метформином обычного высвобождения на метформин замедленного высвобождения (рис. 5) [47, 48].

Глюкофаж Лонг выпускается в таблетках по 500 и 750 мг. Начальная доза – 500 мг один раз в сутки. Препарат принимается во время ужина. Его доза в зависимости

от уровня глюкозы в плазме крови может увеличиваться на 500 мг каждые 10–15 дней до максимальной суточной дозы – четыре таблетки по 500 мг или три таблетки по 750 мг однократно. Если при максимальной суточной дозе целевой уровень гликемии не достигается, рассматривается возможность приема препарата два раза в день. При переходе с Глюкофажа

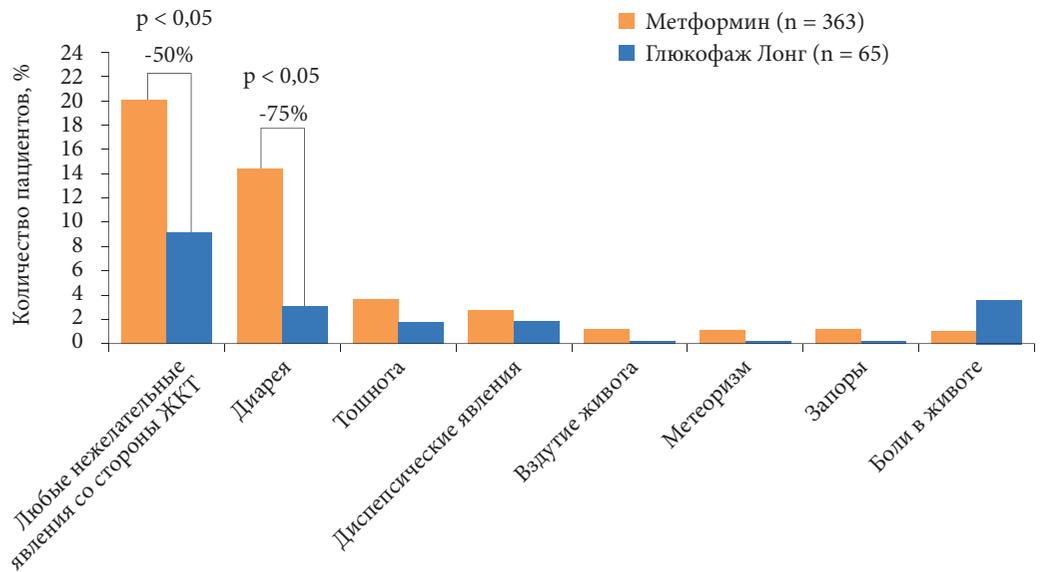


Рис. 4. Частота гастроинтестинальных побочных эффектов у пациентов, принимавших метформин и Глюкофаж Лонг с момента постановки диагноза СД

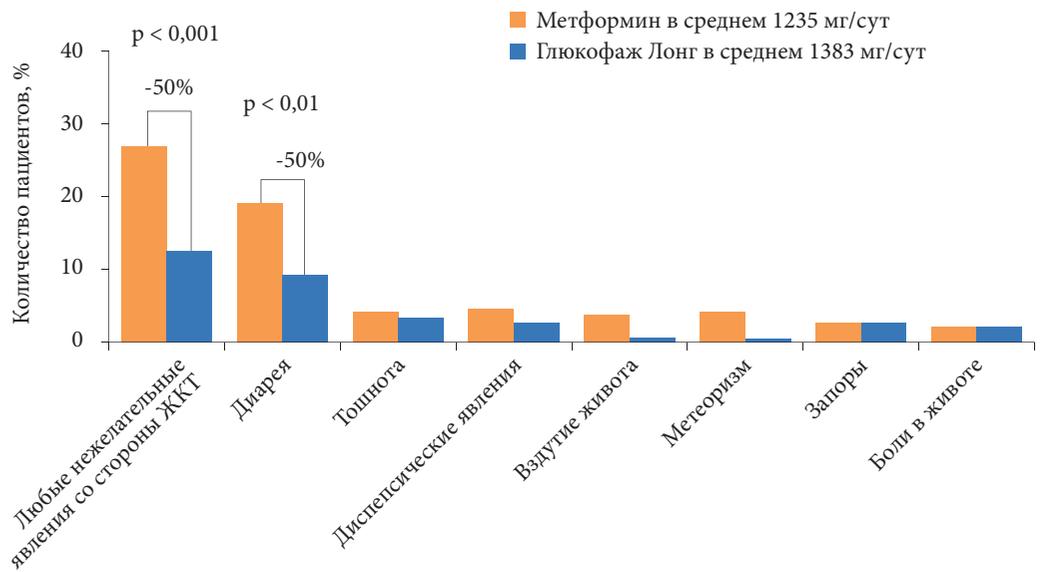


Рис. 5. Частота гастроинтестинальных побочных эффектов у пациентов, принимавших метформин и переведенных на Глюкофаж Лонг



на Глюкофаж Лонг начальная доза последнего должна быть равна суточной дозе первого.

Заключение

Выбор ПСП требует взвешенного подхода и оценки соотношения риск/польза, особенно у пациентов с факторами риска развития ССЗ и ХБП. Повысить эффективность

сахароснижающей терапии позволяет применение лекарственных средств, воздействующих на ИР. Выраженным ингибирующим действием в отношении ИР обладает метформин. На сегодняшний день он остается наиболее изученным с точки зрения эффективности и безопасности препаратом в лечении пациентов с СД 2 типа как

в монотерапии, так и в комбинации с другими ПСП и инсулином. Современные пролонгированные формы метформина (Глюкофаж Лонг) сохраняют все достоинства традиционного метформина, а также характеризуются лучшей переносимостью и удобством применения, что способствует повышению приверженности лечению. ☼

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й вып. М., 2015.
2. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. 2014. № 8. С. 7–37.
3. *Ajjan R.A., Grant P.J.* Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3. № 3. P. 147–158.
4. *Hemmingsen B., Lund S., Wetterslev J., Vaag A.* Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. № 1. P. 1–9.
5. *Mazzone T., Chait A., Plutzky J.* Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9626. P. 1800–1809.
6. *Bloomgarden Z.T.* Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 6. P. 1260–1266.
7. *Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
8. *Aronne L.J., Segal R.K.* Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // *Obes. Res.* 2002. Vol. 10. Suppl. 1. P. 14S–21S.
9. *Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F. et al.* Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review // *BMJ.* 2007. Vol. 335. № 7618. P. 497.
10. *Evans J.M., Ogston S.A., Emslie-Smith A., Morris A.D.* Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. № 5. P. 930–936.
11. *Malesker M.A.* Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities // *Pharmacotherapy.* 2008. Vol. 28. № 2. P. 193–206.
12. *Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al.* Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. № 6. P. 1121–1127.
13. *Sakharova O.V., Inzucchi S.E.* Treatment of diabetes in the elderly. Addressing its complexities in this high-risk group // *Postgrad. Med.* 2005. Vol. 118. № 5. P. 19–26.
14. *Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
15. *Philippe J., Raccah D.* Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents? // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 2. P. 321–332.
16. *Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al.* Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. № 4. P. 1596–1605.
17. *Berkowitz S.A., Krumme A.A., Avorn J. et al.* Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study // *JAMA Intern. Med.* 2014. 1 Vol. 74. № 12. P. 1955–1962.
18. *Johnson J.A., Simpson S.H., Majumdar S.R., Toth E.L.* Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 12. P. 2244–2248.
19. *Scarpello J.H.* Improving survival with metformin: the evidence base today // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6S36–6S43.
20. *Scarpello J.H., Howlett H.C.* Metformin therapy and clinical uses // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008. Vol. 5. № 3. P. 157–167.
21. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
22. *Kooy A., de Jager J., Leher P. et al.* Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 6. P. 616–625.
23. *Meier M., Hummel M.* Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies // *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 859–871.
24. *Kaartinen K., Syrjanen J., Pörsti I. et al.* Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 778–783.
25. *Bailey C.J., Turner R.C.* Metformin // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. № 9. P. 574–579.
26. *Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R.* Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
27. *He L., Sabet A., Djedjos S. et al.* Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein // *Cell.* 2009. Vol. 137. № 4. P. 635–646.
28. *Towler M.C., Hardie D.G.* AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling // *Circ. Res.* 2007. Vol. 100. № 3. P. 328–341.



**УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ¹**
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ
метформин пролонгированного действия



**ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ уровня
глюкозы в крови в течение суток²

ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ в сравнении
с обычной формой метформина²

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ один раз в сутки^{3,4}

ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
пациентов терапии⁵



Информация для специалистов здравоохранения. Сокращённая инструкция по медицинскому применению ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (Метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509. ФАРМГРУППА(Ы): гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг, 750 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (С_к креатинина <60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек; дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), шок; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. «Взаимодействие»); соблюдение гипокалорийной диеты (1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет. С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в году у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Нинкомед Дистрибьюшн Сентр», 159048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 937-5511; факс: (495) 502-16-25. www.nycomed.ru; russia@takeida.com.

Ссылки: 1. GelShield Diffusion System. Патент W099/47128. 2. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. 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. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(7): 721-729. 4. Инструкция по применению 5. Donnelly L.A. Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 338-342.



29. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 2. P. 233–240.
30. Gagnon J., Sheppard E., Anin Y. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 3. P. 276–279.
31. Abbasi F., Chu J.W., McLaughlin T. et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2004. Vol. 53. № 2. P. 159–164.
32. Katakam P.V., Ujhelyi M.R., Hoenig M., Miller A.W. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats // *Hypertension*. 2000. Vol. 35. № 1. Pt. 1. P. 108–112.
33. Ouslimani N., Mahrouf M., Peynet J. et al. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1 // *Metabolism*. 2007. Vol. 56. № 3. P. 308–313.
34. Chen X.L., Panek K., Rembold C.M. Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca²⁺ influx and intracellular [Ca²⁺] // *J. Hypertens.* 1997. Vol. 15. № 3. P. 269–274.
35. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6S44–6S52.
36. Isoda K., Young J.L., Zirlik A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B in human vascular wall cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. № 3. P. 611–617.
37. Fox C.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population // *JAMA*. 2004. Vol. 291. № 7. P. 844–850.
38. Koro C.E., Lee B.H., Bowlin S.J. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 11. P. 2608–2617.
39. Vasisht K.P., Chen S.C., Peng Y., Bakris G.L. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 12. P. 1079–1083.
40. Lubowsky N.D., Siegel R., Pittas A.G. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 50. № 5. P. 865–879.
41. Heaf J. Metformin in chronic kidney disease: time for a rethink // *Perit. Dial. Int.* 2014. Vol. 34. № 4. P. 353–357.
42. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 6. P. 1431–1437.
43. Inzucchi S.E., Lipska K.J., Mayo H. et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review // *JAMA*. 2014. Vol. 312. № 24. P. 2668–2675.
44. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology*. 2005. Vol. 42. № 1. P. 44–52.
45. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* 2004. Vol. 24. P. 3–20.
46. Zhang X., Harmsen W.S., Mettler T.A. et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes // *Hepatology*. 2014. Vol. 60. № 6. P. 2008–2016.
47. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.
48. Feher M., Al-Mrayat M., Brake J., Leong K.S. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007. Vol. 7. № 5. P. 225–258.
49. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // *Clin. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 44. № 7. P. 721–729.
50. 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.* 2003. Vol. 25. № 2. P. 515–529.

Glucophage Long – an Effective and Safe Sugar-Lowering Drug for a Long-Term Administration

Ye.V. Biryukova, I.A. Morozova

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

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

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease characterized by development of micro- and macrovascular complications. Prevention of their development is an important task for modern medicine. Here we discuss key arms of T2DM pathogenesis, pathophysiologically-validated approaches to its treatment, particularly administration of medicinal drugs acting on improving sensitivity of the body tissues to insulin. Pharmacological characteristics of metformin and opportunities of its administration were discussed in detail in patients with chronic renal disease, Non-alcoholic fatty liver disease. The main benefits of Glucophage Long were outlined as well.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, insulin resistance, chronic renal disease, Glucophage Long

Министерство здравоохранения Республики Крым
Министерство курортов и туризма Республики Крым
Ялтинский городской совет
Управление здравоохранения г. Севастополя

24 II МЕДИЦИНСКИЙ СЕНТЯБРЯ КОНГРЕСС 2015

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ»

Место проведения:

Г. ЯЛТА, ОТЕЛЬ «ЯЛТА ИНТУРИСТ», УЛ. ДРАЖИНСКОГО, 50

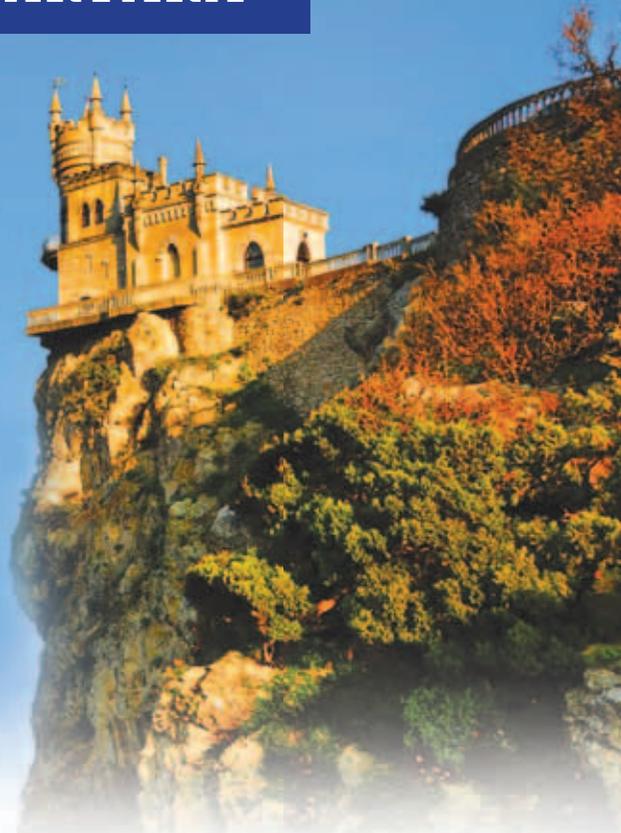
НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Актуальные вопросы эндокринологии
- Актуальные вопросы урологии
- Современные аспекты акушерства и гинекологии
- Современные аспекты неонатологии и педиатрии
- Актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии
- Современная офтальмология
- Клиническая лабораторная диагностика – современные возможности
- Современные аспекты гепатологии и гастроэнтерологии
- Актуальные вопросы терапии и кардиологии
- Актуальные вопросы инфектологии
- Актуальные вопросы оториноларингологии, пульмонологии, аллергологии
- Актуальные вопросы дерматовенерологии
- Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии

Участие в конгрессе бесплатное

По вопросам участия обращайтесь, пожалуйста, к техническому организатору:
Осадская Мария, 8 (495) 234-07-34 (доб. 181), m.osadskaya@medforum-agency.ru

www.krimzdrav.ru





Диабетическая нефропатия. Фокус на раннюю диагностику и терапию

Е.В. Доскина

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Доскина, elena-doskina@rambler.ru

Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета (СД). Данное состояние, с одной стороны, может рассматриваться как осложнение СД, а с другой – как хроническая болезнь почек (ХБП). Сочетание СД и ХБП представляет определенные проблемы и вносит коррективы в комплекс лечебных мероприятий. Терапия пациентов с СД типов 1 и 2 предполагает не только применение современных сахароснижающих препаратов, но и раннее назначение лекарственных средств, оказывающих комплексное (межсистемное) воздействие, что способствует предотвращению развития и/или прогрессирования осложнений. Одним из таких препаратов для пациентов с СД и диабетической нефропатией является сулодексид (Вессел Дуэ Ф, компания «Альфа Вассерманн», Италия).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, почки, сулодексид

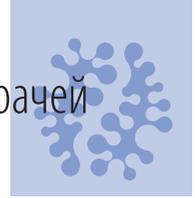
Согласно данным Международной диабетической Федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. в мире сахарным диабетом (СД) страдали более 382 млн человек, 85–95% из них – СД типа 2 (СД 2). Это составляет около 8,3%

взрослого населения. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. количество больных удвоится и достигнет 582 млн [1, 2]. Следовательно, те или иные нарушения углеводного обмена будет иметь каждый десятый житель планеты.

Неблагоприятный прогноз у больных СД 2 обусловлен преимущественно развитием макро- и микрососудистых осложнений, которые выявляются уже на момент верификации диагноза. Принимая во внимание вышесказанное, а также сочетание и взаимное отягощение макро- и микрососудистых осложнений, одним из приоритетных направлений здравоохранения сегодня является профилактика осложнений, их раннее выявление и лечение.

Одно из наиболее серьезных осложнений СД – диабетическая нефропатия (ДН) [3]. С одной стороны, указанное состояние является осложнением СД, а с другой – может рассматриваться как хроническая болезнь почек (ХБП). Сочетание СД и ХБП вносит определенные коррективы в комплекс лечебных мероприятий.

ХБП – наднозологическое понятие, объединяющее повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующие в течение трех месяцев



и более, вне зависимости от первичного диагноза. В 2007 г. этот термин был использован в Международной классификации болезней десятого пересмотра вместо термина «хроническая почечная недостаточность».

При СД выявляют следующие виды почечной патологии:

- ✓ диабетический гломерулосклероз;
- ✓ инфекции мочевых путей;
- ✓ хронический гломерулонефрит;
- ✓ лекарственный нефрит;
- ✓ атеросклеротический стеноз почечных артерий;
- ✓ тубулоинтерстициальный фиброз и др.

Стадия патологии почек определяется по СКФ – показателю, наиболее полно отражающему количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе неэскреторных функций почек (табл. 1) [3].

Для определения СКФ могут быть использованы простые методы расчета клиренса креатинина – формулы Кокрофта – Голта, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Указанные методы позволяют обходиться без суточного сбора мочи. Поскольку данные, полученные по формуле CKD-EPI, наиболее точно соотносятся с данными, полученными референтными способами, ее можно рекомендовать для амбулаторной практики. СКФ может быть рассчитана и с помощью калькуляторов, представленных в Интернете [4, 5]. Однако для ее расчета могут потребоваться дополнительные данные, например расовая принадлежность, пол, возраст и уровень креатинина сыворотки, что позволяет избежать влияния на показатели различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола, а также ошибки, связанной с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП. Для определения СКФ у детей применяют формулы Шварца и Коунахана – показатели креатинина и роста. Золотым стандартом

измерения СКФ остаются клиренсовые трудоемкие методики, предполагающие введение экзогенного гломерулотропного тест-агента.

Стандартное измерение клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга – Тареева) или применение других клиренсовых методов необходимо в следующих случаях [6]:

- ✓ беременность;
- ✓ миодистрофии, миоплегии;
- ✓ индекс массы тела > 40 или < 15 кг/м²;
- ✓ нестандартные размеры тела (ампутированные конечности);
- ✓ параплегия и тетраплегия;
- ✓ острое почечное повреждение;
- ✓ перед назначением нефротоксических препаратов;
- ✓ вегетарианство;
- ✓ определение начала заместительной почечной терапии;
- ✓ наличие почечного трансплантата и т.д.

Важным показателем для функциональной оценки работы почек считается также уровень экскреции альбумина с мочой. Он отражает системную эндотелиальную дисфункцию, состояние проница-

емости гломерулярного барьера и реабсорбционную емкость проксимальных канальцев, то есть является важным показателем функции почек.

Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используют радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Альтернативный метод, не подверженный влиянию гидратации, – измерение соотношения альбумин/креатинин (ал/кр) в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Предпочтительной для исследования является первая утренняя порция мочи, наилучшим образом коррелирующая с 24-часовой экскрецией белка. В настоящее время выделяют три уровня альбуминурии (табл. 2) [4–6].

Необходимо отметить, что возможно преходящее повышение экскреции альбумина:

- ✓ при декомпенсации углеводного обмена;
- ✓ на фоне высокобелковой диеты;
- ✓ после тяжелых физических нагрузок;
- ✓ на фоне лихорадки;

Таблица 1. Стадии ХБП по СКФ

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Высокая и оптимальная	> 90
2	Незначительно сниженная	60–89
3а	Умеренно сниженная	45–59
3б	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

Таблица 2. Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	Ал/кр		СЭА, мг/сут	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	< 3	< 30	< 30	Норма или незначительно повышена
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышена
A3	> 30	> 300	> 300	Значительно повышена*

*Включая нефротический синдром (СЭА > 2200 мг/сут [ал/кр > 2200 мг/г, > 220 мг/ммоль]).

Примечание. СЭА – скорость экскреции альбумина.

Эндокринология

- ✓ при мочевой инфекции;
- ✓ сердечной недостаточности;
- ✓ беременности;
- ✓ активном росте в период пубертата.

У пациентов с СД исследование на наличие микроальбуминурии (МАУ) необходимо проводить в следующем порядке [3, 7]:

1) при СД 1 – через пять лет после дебюта заболевания. Согласно статистике, через пять лет МАУ выявляется у 3–4% пациентов, через десять лет – у 20%, а через 20 лет – у 34% пациентов и более;

2) при СД 2 – при верификации диагноза. По данным эпидемиологических исследований, на момент выявления СД 30–40% больных уже имеют МАУ.

МАУ ассоциируется с 20-кратным повышением риска про-

грессирования поражения почек до стадии протеинурии (ПУ). Для установления МАУ необходимо подтверждение в двух из трех анализов мочи, сделанных с интервалом три – шесть месяцев, в отсутствие мочевого инфекции.

ПУ – еще один важный диагностический маркер. Появление даже незначительной ПУ свидетельствует о грубых, подчас необратимых изменениях в почечной ткани.

На рис. 1 представлена классификация патологических изменений почек, основанная на морфологическом принципе. В настоящее время выделяют четыре класса поражения почек:

- ✓ класс I – утолщение базальной мембраны и небольшие неспе-

цифические изменения по данным световой микроскопии;

- ✓ класс II – мезангиальная экспансия (умеренная – IIА, выраженная – IIВ) без узелкового склероза или гломерулонефрита более 50% клубочков;
- ✓ класс III – узелковый склероз (синдром Киммельстиля – Вильсона);
- ✓ класс IV – диабетический гломерулосклероз (склероз более 50% клубочков).

У пациентов с СД поражение почек – ДН имеет ряд особенностей:

- ✓ длительное бессимптомное течение;
- ✓ первый доклинический признак – МАУ (с развитием ПУ функция почек снижается);
- ✓ МАУ является маркером повышенной проницаемости эндотелиальных клеток для альбумина и проявлением системного повреждения микрососудистого русла.

Клиническими проявлениями ДН на начальных этапах являются общая слабость, снижение аппетита, головная боль. Такие неспецифические симптомы затрудняют раннюю диагностику патологии.

Таким образом, крайне важно проведение комплекса лабораторных исследований (табл. 3–5), позволяющих выявить различные стадии поражения почек – МАУ, ПУ или почечную недостаточность [3–7].

Необходимо отметить, что МАУ обуславливает и является маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сердечно-сосудистой смерти у больных СД [8–10].

Длительная гипергликемия нарушает равновесие коагуляционных факторов:

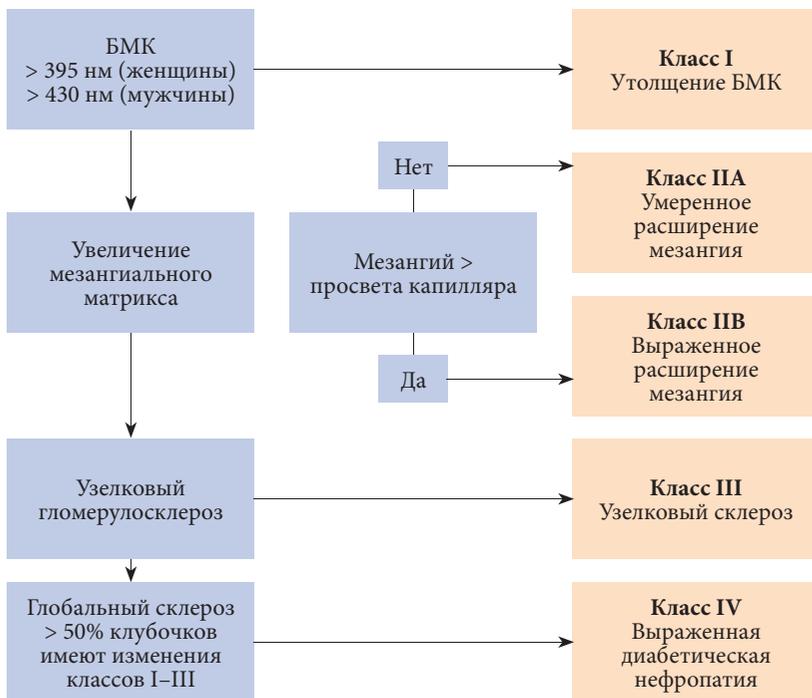


Рис. 1. Морфологическая классификация патологических изменений почек

Таблица 3. Клинико-морфологические характеристики ДН на стадии МАУ

Рутинные клинико-лабораторные данные	Специальные методы исследования	Структура почечной ткани
АД в норме или умеренно повышено Ретинопатия – у 20–50% больных Периферическая полинейропатия – у 30–50% больных Общий анализ мочи в норме Анемия – у 20% больных	↑ СКФ ↑ почечный кровоток Гипертрофия почек МАУ	Гипертрофия клубочков и канальцев Утолщение БМК Увеличение мезангиального матрикса более 20% объема клубочков

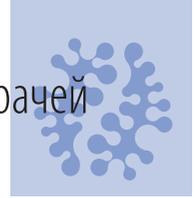


Таблица 4. Клинико-морфологические характеристики ДН на стадии ПУ

Рутинные клинико-лабораторные данные	Специальные методы исследования	Структура почечной ткани
ПУ – у 100% больных Ретинопатия – у 100% больных Периферическая полинейропатия – у 100% пациентов ↑ АД – у 80–90% больных Гиперлипидемия – у 60–80% больных ИБС – у 50–70% пациентов Анемия – у 30–40% больных	СКФ в норме или ↓ Почечный кровоток в норме или ↓ Размер почек в норме Альбуминурия более 300 мг/сут (200 мкг/мин) Креатинин, мочевины, калий в крови в норме	Утолщение БМК Увеличение мезангиального матрикса более 40% объема клубочков Склероз 25–50% клубочков Артериологиалиноз Тубулоинтерстициальный фиброз

Таблица 5. Клинико-морфологическая характеристика ДН на стадии ХПН

Рутинные клинико-лабораторные данные	Специальные методы исследования	Структура почечной ткани
Протеинурия – у 100% больных Ретинопатия – у 100% больных Потеря зрения – у 30–40% пациентов Полинейропатия – у 100% больных ↑ АД – у 90–100% пациентов Дислипидемия – у 80–100% больных ИБС – у 80–100% больных Почечная анемия – у 80–90% пациентов Ренальная остеодистрофия	↓ СКФ ↓ почечного кровотока Размер почек в норме или снижен Альбуминурия более 300 мг/сут (200 мкг/мин) ↑ креатинин, мочевины в крови Гиперкалиемия Гиперфосфатемия Гиперкальциемия	Склероз более 70% клубочков Артериологиалиноз Тубулоинтерстициальный фиброз

- ✓ повышается уровень фибриногена;
- ✓ протромбина 1 и 2 (отражает уровень свободно циркулирующего в кровотоке тромбина);
- ✓ факторов свертывания VII, VIII и vWF;
- ✓ снижается активность анти-тромбина III.

Все вышеперечисленное инициирует высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

ПУ, как правило, развивается на 10–15-й год СД. Даже незначительная ПУ свидетельствует о наличии грубых, необратимых изменений в почечной ткани. Увеличение ПУ до 3,5 г/сут и более может привести к развитию нефротического синдрома, для которого характерны высокий ПУ, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия и гипоальбуминемические отеки вплоть до анасарки. Частота его развития у больных СД колеблется от 10 до 30%.

Нефротический синдром при СД имеет ряд особенностей:

- ✓ отечность тканей развивается при более высоком уровне альбумина крови, чем у больных с первично-почечными заболеваниями;

- ✓ высокая ПУ сохраняется даже на стадии ХПН, в то время как у больных с первичными гломерулонефритами при развитии ХПН она снижается;
- ✓ отечный синдром резистентен к лечению диуретиками;
- ✓ ПУ при ДН носит, как правило, изолированный характер, то есть не сопровождается изменением осадком мочи (микрогемагурия, лейкоцитурия).

Тяжелая стадия ДН характеризуется быстрым подъемом уровня артериального давления (АД). С момента развития ПУ уровень АД в среднем повышается на 7% в год и отмечается приблизительно у 80–90% больных. Патологический процесс в почках теряет зависимость от уровня гипергликемии, поскольку отсутствует корреляция между темпом снижения СКФ и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Протеинурическая стадия ДН характеризуется нарастанием тяжести и других микро- и макрососудистых осложнений СД: ретинопатии, нейропатии, ишемической болезни сердца (ИБС). Частота ретинопатии у пациентов с ПУ достигает практически 100%. При этом в 70% случаев

выявляются наиболее тяжелые стадии – препролиферативная и пролиферативная, влекущие за собой потерю зрения.

В ряде клинических исследований приводятся доказательства обратимости поражения почек у пациентов с СД на стадии МАУ [11, 12]. При СД важную роль в развитии ДН играют метаболические нарушения. Так, гипергликемия инициирует в почках изменения структурного характера: повышается образование и накопление мезангиального матрикса (коллагенов, фибронектина и др.) в клубочках с гиперпродукцией профибриногенных факторов роста. Это приводит к утолщению базальной мембраны клубочков (БМК), а также увеличению объема мезангия. Гипергликемия также способствует развитию внутриклубочковой гипертензии, гликированию белков БМК, нарушению синтеза гликозаминогликанов (ГАГ), которые обеспечивают селективную проницаемость почек, а также изменению зарядоселективности базальной мембраны [13, 14].

При СД основной проблемой считается поломка на уровне БМК [15, 16]. Так, согласно ги-

эндокринология



потезе Стено в условиях гипергликемии снижается активность N-ацетилаз. У крыс с стрептоциновым СД и МАУ активность перекисного окисления липидов была резко повышена в клетках канальцев, а не клубочков. Таким образом, реабсорбция белка проксимальными канальцами снижалась (рис. 2). Следовательно, основной биохимической поломкой БМК при СД является нарушение синтеза гепарансуль-

фата (ГС) протеогликана. Это в свою очередь ведет к потере отрицательной заряженности БМК и развитию МАУ [17].

Таким образом, длительный оптимальный контроль гликемии является основополагающим. Это позволит предупредить и/или замедлить развитие осложнений СД. При этом важной составляющей патогенетического лечения ДН является терапия, направленная на коррекцию дисфункции эн-

дотелия и структурных изменений гликокаликса и БМК почек с восстановлением уровня ГС [18], основного ГАГ в составе протеогликанов БМК.

Нефропротективная терапия в настоящее время представлена препаратами группы ГАГ с высоким тропизмом к сосудистой стенке, что является патогенетически обоснованным. Именно поэтому препараты данной группы включены в стандарты терапии ДН.

Общими рекомендациями для лечения МАУ, ХБП стадий 1–3 и ПУ, ХБП стадий 1–3 у больных СД являются [7]:

- ✓ длительное и стабильное достижение целевых значений гликемии, АД и нормальных показателей липидограммы;
- ✓ применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина;
- ✓ коррекция анемии;
- ✓ исключение или снижение приема препаратов, обладающих нефротоксическим действием;
- ✓ применение ГАГ.

Среди препаратов ГАГ самая большая доказательная база собрана в отношении сулодексида (Вессел Дуэ Ф, компания «Альфа Вассерманн», Италия). Основные фармакологические эффекты препарата представлены в табл. 6 [19]. Многоплановость влияния сулодексида связана с двумя компонентами – быстродействующей

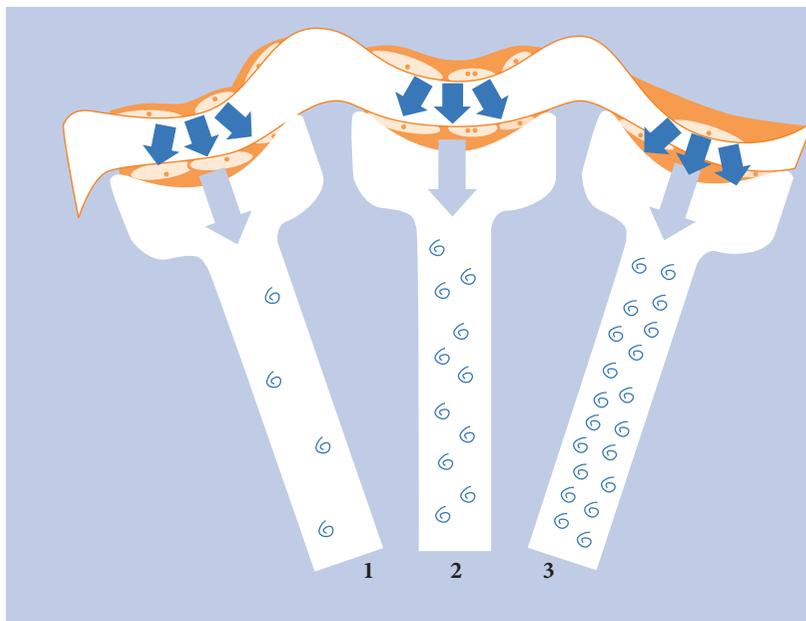


Рис. 2. Работа нефронов в норме и при макроальбуминурии и МАУ (гипотеза Стено) (1 – нормальный нефрон, 2 – МАУ, клубочковая гипертензия, гипертрофия, 3 – макроальбуминурия (разрастание внеклеточного матрикса))

Таблица 6. Фармакологические эффекты сулодексида (Вессел Дуэ Ф) [19]

Эффект	Механизм действия
Ангиопротективный	<ul style="list-style-type: none"> ■ Восстановление и поддержание нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор БМК ■ Уменьшение толщины БМК, продукции матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума ■ Восстановление структуры гликокаликса, структурно-функциональной целостности клеток эндотелия сосудов
Антикоагуляционный	Сродство к КГ-II, который инактивирует тромбин
Профибринолитический	<ul style="list-style-type: none"> ■ Увеличение в крови уровня тканевого активатора плазминогена ■ Снижение уровня ингибитора активатора плазминогена 1
Антитромботический	<ul style="list-style-type: none"> ■ Подавление активности фактора Ха (компонента активатора протромбина) ■ Усиление синтеза и секреции простациклина ■ Снижение уровня фибриногена

Примечание. КГ-II – кофактор гепарина II.

Вессел Дуэ Ф

сулодексид

ВОЗРОЖДЕНИЕ СОСУДОВ

Вессел Дуэ Ф замедляет прогрессирование диабетической нефропатии*



П N012490/01, П N012490/02

РЕКЛАМА

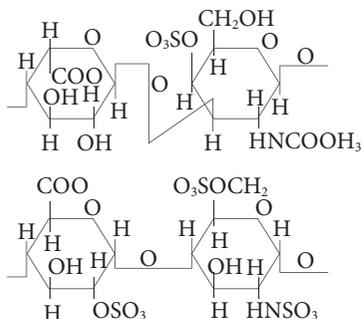
*A. Achour One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy J Nephrol 2005; 18:568-574

Инструкция по применению

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (сулодексид). Регистрационные удостоверения П N012490/01 и П N012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтное средство прямого действия. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, капсулы. Каждая ампула (2 мл) содержит: Сулодексид 600 ЛЕ (липопротеинлипазная единица). Каждая капсула для приема внутрь содержит: Сулодексид 250 ЛЕ. **Показания к применению:** ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флеботатии, тромбозы глубоких вен; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарининдуцированной тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет ее. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения сулодексида с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. **Противопоказания:** гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). **Способ применения и дозы.** Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения болюсно или капельно, предварительно растворенного в 150-200 мл физиологического раствора, в течение 15-20 дней. Затем в течение 30-40 дней препарат назначают внутрь по 1 капсуле 2 раза в день между приемами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента, по усмотрению врача режим дозирования может быть изменен. **Побочное действие:** тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кожная сыпь различной локализации, боль, жжение, гематома в месте инъекции. Симптомы передозировки - кровоточивость или кровотечение. Значимого взаимодействия препарата Вессел Дуэ Ф с другими лекарственными препаратами не установлено. При применении сулодексида не рекомендуется одновременно использовать препараты, влияющие на систему гемостаза, в качестве антикоагулянтов (прямых и непрямых) и антиагрегантов. При применении препарата необходим контроль коагулограммы. В начале и конце лечения целесообразно определить активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, время кровотечения и время свертывания. Препарат увеличивает показатель активированного частичного тромбопластинового времени приблизительно в полтора раза. На способность вождения автомобиля и управления механизмами препарат не влияет. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфа Вассерманн». Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ALFA WASSERMANN

Фракция дерматансульфата – 20%
Сульфатированный L-идуронат + GalNAc-4-сульфат



Высокоподвижная гепариноподобная фракция – 80%
Ибуронат-2-сульфат + N-сульфо-D-глюкозамин-6-сульфат

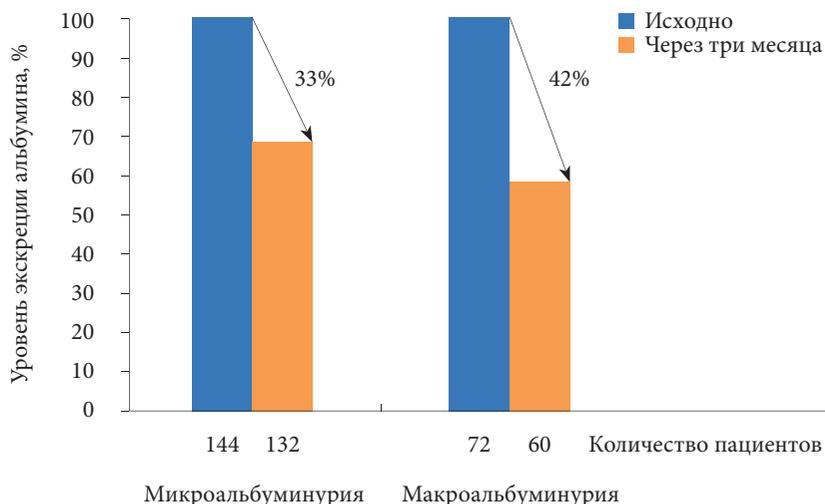


Рис. 3. Структура сулодексида

Рис. 4. Динамика проявлений ДН (данные исследования DAVET)

Таблица 7. Динамика биохимических маркеров на фоне проводимой терапии

Показатель	Через три месяца	Через шесть месяцев
НbA1c, %	-0,14	-0,49
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	-0,13	-0,29
Мочевая кислота, мкмоль/л	-0,4	+0,7
Холестерин, ммоль/л	-0,09	-0,11

средномолекулярной гепариноподобной и дерматановой фракциями (рис. 3).

Эффективность и безопасность применения сулодексида была подтверждена результатами клинических исследований [20].

Данные многоцентрового исследования DAVET (31 исследовательская группа) также подтвердили эффективность применения сулодексида у пациентов с СД 1 и 2 [21]. 216 пациентов принимали сулодексид в капсулах по 250 ЛЕ два раза в сутки на фоне стандартной сахароснижающей терапии (пероральных сахароснижающих препаратов – пациенты с СД 2 и инсулина – пациенты с СД 1). Участники также получали антигипертензивные и гиполипидемические препараты. В данной работе применение препарата пролонгировалось: промежуточная точка наблюдения – три месяца, конечная – шесть. Через три месяца терапии отмечена положительная динамика

ка в отношении проявлений ДН (статистически достоверное снижение ($p < 0,0001$)). Микроальбуминурия снизилась на 33%, макроальбуминурия – на 42% (рис. 4). При этом положительная динамика была достигнута при применении капсулированной формы, что позволяет более широко использовать препарат в амбулаторной практике.

Положительная динамика наблюдалась в отношении таких показателей, как постпрандиальная гликемия, НbA1c, мочевая кислота (табл. 7)

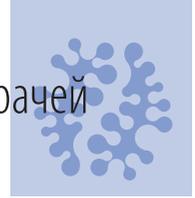
Интерес представляют результаты исследования с участием 86 пациентов с СД 2 и ДН, опубликованные в 2015 г. [22]. На фоне терапии у пациентов была достигнута норма альбуминурия, а также незначительная положительная динамика показателей гликемии и липидограммы. Серьезных побочных явлений отмечено не было. Нефропротективное действие сулодексида заключается:

- в восстановлении зарядоселективности БМК;
- целостности и нормальной проницаемости БМК;
- уменьшении нефросклероза (снижение синтеза межклеточного вещества).

Учитывая прогрессирующее течение СД, представляется крайне важным наличие у препаратов плейотропных эффектов. Таковыми у Вессел Дуэ Ф являются:

- ✓ антитромботический – действует на гемостаз, фибринолиз, агрегацию тромбоцитов;
- ✓ ангиопротективный – восстанавливает отрицательный заряд клеток эндотелия и функции базальной мембраны;
- ✓ гемореологический – уменьшает количество фибриногена, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности.

Таким образом, терапия СД предполагает не только применение современных сахароснижающих препаратов, но и раннее назначение лекарственных средств, оказывающих комплексное (межсистемное) воздействие, что способствует предотвращению развития и/или прогрессирования осложнений [23]. Использование сулодексида (Вессел Дуэ Ф) позволит оптимизировать лечение пациентов с нефропатией диабетического генеза. 🌐



Литература

1. Diabetes Atlas, 6th ed. International Diabetes Federation, 2013 // www.idf.org/diabetesatlas.
2. TOS/АНА/ACC Guideline for Management of Overweight and Obesity in Adults: a practice guidelines and the obesity society report of the American college of cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society, 2013.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / под ред. М.В. Шестаковой, М.Ш. Шамхаловой, И.Я. Ярек-Мартиновой и др. М., 2014.
4. kidney.org/professional/kdoqi/gfr_calculator.cfm.
5. nkdep.nih.gov/professional/gfr_calculator/index.htm.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* 2013.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. М., 2015.
8. Шестакова М.В., Ярек-Мартинова И.Р., Кухаренко С.С. и др. Кардиоренальная патология при сахарном диабете 1 типа: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции // *Терапевтический архив.* 2005. № 6. С. 40–45.
9. Radbill B., Murphy B., LeRipth D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83. № 12. P. 1373–1381.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014 // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. S14–S80.
11. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 60. № 5. P. 850–886.
12. Gaede P., Tarnow L., Vedel P. et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 11. P. 2784–2788.
13. Семенова И.В., Чугунова Л.А., Ильин А.В. и др. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2010. № 2. С. 34–39.
14. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view // *Biomed. Res.* 2010. Vol. 21. № 2. P. 147–155.
15. Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S330–S334.
16. Gambaro G., van der Woude F.J. Glycosaminoglycans: use in treatment of diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 359–368.
17. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis // *Diabetologia.* 1989. Vol. 32. № 4. P. 219–226.
18. Harvey S.J., Miner J.H. Revisiting the glomerular charge barrier in the molecular era // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. Vol. 17. № 4. P. 393–398.
19. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 16-й вып. М., 2015.
20. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 6. P. 1615–1625.
21. Blouza S., Dakhli S., Abid H., Aissaoui M. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23. № 4. P. 415–424.
22. Satirapoj B., Kaewput W., Supasyndh O., Ruangkanchanasetr P. Effect of sulodexide on urinary biomarkers of kidney injury in normoalbuminuric type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *J. Diabetes Res.* 2015. Vol. 2015. Article ID 172038 // dx.doi.org/10.1155/2015/172038.
23. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Diabetic Nephropathy. Emphasized Early Diagnostics and Therapy

Ye.V. Doskina

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education*Contact person: Yelena Valeryevna Doskina, elena-doskina@rambler.ru

Diabetic nephropathy is among the most serious complications of diabetes mellitus (DM). On one hand, this condition may be considered as a complication of DM, whereas, on the other hand, as a chronic renal disease (CRD). A combination of DM and CRD rises certain problems and makes some adjustments into a complex therapeutic interventions. Therapy of patients with type 1 and type 2 DM expects not only administration of contemporary sugar-lowering drugs, but early use of medicinal agents displaying a combined (inter-systemic) influence, thereby contributing to prevention of developing and/or progressing complications. Among them, sulodexide (Vessel Due F) is considered as one of such medicines for use in patients with type 1 and type 2 DM associated with diabetic nephropathy.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic nephropathy, kidneys, sulodexide*

Эндокринология



Метформин: новые преимущества в свете доказательной медицины

Т.Ю. Демидова, И.Н. Дроздова

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

Более 50 лет метформин используется для лечения сахарного диабета типа 2. Его эффективность и высокий профиль безопасности доказаны результатами Британского проспективного исследования сахарного диабета. Сегодня метформин является препаратом первой линии у данной категории больных. Установлено, что помимо антигипергликемического метформин обладает и другими эффектами. Например, способен ингибировать пролиферацию опухолевых клеток и в условиях *in vivo*, и в условиях *in vitro*, а также замедлять процессы старения. Однако для подтверждения этих эффектов необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, метформин, антионкогенное действие, старение

Введение

Бигуаниды для лечения сахарного диабета (СД) используются более 50 лет. Основными представителями этой группы препаратов являются метформин и фенформин. Однако фенформин был отозван из-за увеличения риска развития лактатацидоза на фоне его приема. Метформин повышает окисление лактата, но при этом не изменяет его высвобождение из мышц или плазменную концентрацию [1, 2]. В связи с этим лактатацидоз, индуцированный метформином, встречается крайне редко.

С 2005 г. метформин является препаратом первой линии фармакологического лечения СД типа 2 (СД 2) согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), с 2006 г. – препаратом первой линии в комплексе с нефармакологическими методами лечения согласно рекомендациям Американской диабетической

ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD).

В настоящее время метформин – наиболее часто назначаемый пероральный сахароснижающий препарат во многих странах мира [3]. Именно поэтому особый интерес представляют данные о новых свойствах препарата [4].

Механизм действия

Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен. Установлено, что препарат не влияет на секрецию инсулина бета-клеткой, его воздействие экстрапанкреатическое. Метформин вызывает:

- ✓ снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- ✓ повышение превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте;

- ✓ усиление связывания инсулина с рецепторами;
- ✓ экспрессию гена – транспортера глюкозы (ГЛЮТ) 1 (секреция);
- ✓ усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах;
- ✓ перемещение (транслокацию) ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазменной мембраны к поверхностной мембране в мышцах;
- ✓ снижение глюконеогенеза;
- ✓ гликогенолиза;
- ✓ уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности;
- ✓ повышение уровня липопротеинов высокой плотности.

Действие метформина направлено на преодоление резистентности периферических тканей к инсулину, прежде всего мышечной и печеночной.

Важной мишенью метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) – клеточный энергетический сенсор, активирующийся при метаболическом стрессе. В результате активации АМФК ингибируется продукция глюкозы печенью, повышается чувствительность к инсулину и поглощение глюкозы мышцами, а также происходит окисление жирных кислот. Для этого необходимо фосфорилирование треонина-172, ответственной киназой считается ген LKB1. Нижестоящая цель АМФК – «мишень рапамицина у млекопитающих». Это киназа, которая регулирует клеточный рост и ингибируется АМФК, что приводит к снижению синтеза белка [5].

АМФК может быть активирована физическими нагрузками, гормо-



нами, цитокинами и лекарственными препаратами [5].

Активация АМФК на фоне приема метформина носит время- и дозозависимый характер. Она приводит к ингибированию продукции глюкозы печенью, увеличению поглощения ее мышцами, ингибированию ацетил-КоА-карбоксилазы и снижению экспрессии синтетазы жирных кислот в гепатоцитах крыс [6] и, возможно, увеличению утилизации глюкозы печенью через инсулиннезависимые пути [7]. Активация АМФК метформином, по всей видимости, не зависит от изменения соотношения аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат (АМФ/АТФ) [7, 8] вследствие ингибирования комплекса митохондриальной дыхательной цепи и увеличения активных форм азота [8, 9]. В то же время исследование на мышах показало, что метформин может ингибировать глюко-неогенез по АМФК-независимому пути – через изменение соотношения АМФ/АТФ [10].

Еще один возможный механизм антигипергликемического действия – влияние на инкретиновые пути. А. Maida и соавт. установили, что метформин резко повышает уровень глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) у мышей без сопутствующего введения глюкозы, но не влиял на другие кишечные пептиды, такие как пептид YY и глюкозозависимый инсулилотропный полипептид. При этом метформин снижал скорость опорожнения желудка и улучшал толерантность к глюкозе, но это действие не было опосредовано ГПП-1 [11]. Влияние метформина на активность дипептидилпептидазы 4 не установлено [11].

Метформин изменяет метаболизм желчных кислот, влияя на увеличение дыхательного CO₁₄ и фекального CO₁₄ у больных СД 2 после введения CO₁₄-гликохолата [12]. Исследования на животных показали, что это действие, вероятно, связано с уменьшением абсорбции солей желчных кислот в подвздошной кишке [13] за счет уменьшения активного транспорта независимо от Na-K-АТФазы [14]. Это

могло бы объяснить желудочно-кишечные эффекты метформина и его гиполипидемические свойства. Следовательно, он может быть вовлечен в контроль глюкозы, так как желчные кислоты активируют сопряженный с G-белком рецептор TGR5, который способен стимулировать высвобождение ГПП-1 из L-клеток [15]. В исследовании М.Е. Patti и соавт. отмечено, что у пациентов, перенесших шунтирование желудка, был более высокий уровень желчных кислот по сравнению с пациентами с избыточной массой тела или ожирением и этот уровень положительно коррелировал с постпрандиальным пиком ГПП-1 и отрицательно с уровнем глюкозы. Следовательно, желчные кислоты могут стимулировать ГПП-1 [16].

Антигипергликемический эффект метформина можно объяснить и его влиянием на изменение островковых амилоидных отложений. Известно, что отложение амилоида приводит к уменьшению массы бета-клеток, которое является обычным при СД 2. В исследовании на трансгенных мышах (экспрессирующих островковый амилоидный пептид) метформин снижал распространенность и тяжесть островкового амилоидоза, хотя и не влиял на образование амилоида. Установлено, что этот эффект может быть связан с изменениями жировой массы тела и секреции инсулина [17].

Британское проспективное исследование сахарного диабета

Наиболее полная оценка лечения метформином по сравнению с другими видами лечения дана в Британском проспективном исследовании сахарного диабета (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS). В работу были включены пациенты с впервые выявленным СД 2 в период 1977–1991 гг. Количество участников – 5102. Из них 59% мужчин и 41% женщин. Индекс массы тела больных – 28 кг/м², уровень гликемии натощак (медиана) – 11,5 ммоль/л, гликированного гемоглобина (медиана) –

9,1%. Повышенное артериальное давление (АД) отмечено у 39% пациентов.

Основная идея UKPDS – изучить влияние гипергликемии, повышенного уровня АД и основных методов их коррекции на развитие осложнений СД. Исследование состояло из двух частей: изучение контроля гликемии и контроля АД. Изучение контроля гликемии преследовало две задачи: первая – оценить, может ли улучшение уровня глюкозы крови при СД 2 предотвратить развитие клинических осложнений заболевания, вторая – оценить, имеет ли какие-либо преимущества/недостатки терапия препаратами сульфонилмочевины (генерации I или II), инсулином или метформином.

Через три года на фоне применения метформина было достигнуто такое же снижение уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина, как и на фоне применения производных сульфонилмочевины или инсулина. Кроме того, метформин снижал уровень инсулина плазмы натощак и не повышал массу тела [18]. Терапия метформином сопровождалась меньшей частотой гипогликемических эпизодов по сравнению с терапией препаратами сульфонилмочевины и инсулином, однако по сравнению с диетотерапией была выше [19]. Десятилетний анализ показал, что в группе метформина достигнут сопоставимый с другими группами гликемический контроль без значимых различий в массе тела, но при более низком уровне инсулина плазмы натощак и меньшей частоте гипогликемических эпизодов (по сравнению с группами производных сульфонилмочевины и инсулина) [20].

При оценке влияния терапии на развитие осложнений СД в группе метформина был ниже риск любой связанной с заболеванием конечной точки (32%): связанных с диабетом смертей (42%), общей смертности (36%), инфаркта миокарда (39%) и всех макрососудистых заболеваний (30%) – по сравнению с группой

эндокринология



диетотерапии. В группе метформина по сравнению с группой традиционной терапии отмечен более низкий риск прогрессирования ретинопатии. В отношении нефропатии существенных различий не выявлено. При сравнении с группами производных сульфонилмочевины и инсулина в группе метформина достоверно более низкими были только риски связанных с диабетом конечных точек и смерти от всех причин [20].

Преимущества метформина оценивались только у пациентов с избыточной массой тела. Результаты наблюдательного ретроспективного исследования, в котором анализировалась база данных пациентов, получавших метформин или производные сульфонилмочевины не менее шести месяцев, свидетельствовали, что метформин может быть так же эффективен, как и сульфонилмочевина, у пациентов с ожирением и без ожирения [21].

Таким образом, UKPDS доказало, что метформин столь же эффективен в отношении контроля гликемии, как производные сульфонилмочевины и инсулин, при более низком риске развития гипогликемии.

Метформин и рак

В последние годы активно изучается способность метформина снижать риск злокачественных новообразований или смерти от них у больных СД 2.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных за последние десятилетия, лица, страдающие СД (в первую очередь СД 2), в большей степени предрасположены к развитию рака. Чаще у них диагностируется рак печени, почек, поджелудочной и молочной железы, колоректальный рак и рак тела матки. Необходимо отметить, что величина относительного риска варьируется в зависимости от локализации опухоли – от 1,4 до 4,5 [22–24]. Это может быть объяснено гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, характерными для СД 2. Известно, что инсулин обладает митогенными эффектами.

J.M. Evans и соавт. (2005) впервые обратили внимание на то, что прием метформина может снижать риск злокачественных новообразований [25]. Так, анализ базы данных 11 876 жителей района Тейсайд (Шотландия), заболевших СД 2 с 1993 по 2001 г., показал, что 923 человека не менее чем через год после постановки диагноза были госпитализированы по поводу рака. Средний возраст пациентов – 73 года, длительность СД – 8,4 года. Последующий анализ, учитывающий и некоторые «мешающие» факторы (курение, индекс массы тела, АД и др.), свидетельствовал, что у больных, получавших метформин, относительный риск злокачественных новообразований снижался на 23% по сравнению с больными, не принимавшими этот препарат. Данные о локализации опухолей авторы не приводили.

В другом эпидемиологическом исследовании S.L. Bowker и соавт. (2006) показали, что частота смерти, ассоциированной с раком, была значительно ниже в группе метформина по сравнению с группой производных сульфонилмочевины [26].

Наконец, в работе G.W. Landman и соавт. (2010) отмечено, что у 1353 больных СД, наблюдавшихся в среднем 9,5 года, смертность от злокачественных новообразований, природа которых не уточнялась, среди принимавших метформин была достоверно ниже, чем среди тех, кто данное средство не использовал. Указанный эффект был тем выше, чем больше была суточная доза препарата [27]. Эпидемиологические данные стали поводом для изучения роли метформина при различных типах рака.

В ретроспективное когортное исследование, проведенное в США, было включено 191 233 больных СД. Средний возраст – 56 лет, 49% женщин. В среднем за 3,9 года наблюдения выявлено 813 случаев рака. Среди пациентов была выделена группа получавших монотерапию метформином. В данной группе влияние приема

препарата на риск развития рака мочевого пузыря не зафиксировано, однако отмечена тенденция к повышению риска развития рака поджелудочной железы и снижению риска развития колоректального рака и рака печени [28]. В двух других, относительно немногочисленных по количеству пациентов, исследованиях, проведенных в США и Италии, на фоне приема метформина, наоборот, наблюдалось снижение риска развития рака поджелудочной железы [29] и подтверждено снижение риска развития гепатобластомы – по большей части за счет мужчин [30]. В исследовании J.L. Wright и соавт. прием метформина ассоциировался со снижением риска развития рака предстательной железы у пациентов европеоидной расы [31]. Еще один важный, но не понятный до конца факт – отсутствие влияния метформина на риск развития рака молочной железы [28, 32], чего можно было ожидать на основании некоторых предклинических испытаний и что может объясняться различными причинами [33, 34].

Тем не менее в работе G. Libby и соавт. (длительность наблюдения – 10 лет) применение метформина больными СД (свыше 4000 человек) привело к уменьшению на 37% риска развития новообразований в целом и опухолей легких, толстой кишки и молочной железы в частности [35].

Исследования в условиях *in vitro* и с участием животных подтверждают, что метформин может предотвращать развитие рака.

Метформин и старение

Исследовательская группа Левенского католического университета (Бельгия) продемонстрировала, что метформин способен приостанавливать процесс старения организма и продлевать жизнь. Ученые провели серию экспериментов с круглыми червями (*Caenorhabditis elegans*). Указанный вид служит идеальной моделью для изучения процессов старения, поскольку продолжительность жизни его представителей всего



три недели. В ходе работы установлено, что метформин повышал количество токсичных соединений, высвобождаемых из клеток. Возможно, именно это увеличивало продолжительность жизни червей. «По мере старения черви становятся меньше, сморщиваются и начинают мало двигаться. Но черви, которым мы давали метформин, демонстрировали очень ограниченное уменьшение в размере и не сморщивались. Они не только медленнее старели, но и дольше оставались здоровыми», – отметил автор исследования W. de Haes. Такое действие метформина ученые объясняют тем, что клетки тела получают энергию из митохондрий – микроскопических «электростанций», которые генерируют очень слабый электрический ток. Этот процесс сопровождается образованием высокоактивных форм кислорода (радикалов). Они способны повреждать протеины и ДНК, мешая нормальному функционированию клеток. Однако в маленьких концентрациях эти молекулы могут быть полезны. Метформин вызы-

вает незначительное увеличение их количества.

В Национальном институте старения США установили, что метформин повышает продолжительность жизни лабораторных мышей. Средняя продолжительность жизни животных – 150 дней. На фоне приема метформина она увеличилась в среднем до 160 дней. При этом у животных, получавших метформин, физическая форма была значительно лучше, а также ощутило снижался риск развития возрастной катаракты.

Однако биомолекулярный механизм описанного действия препарата не установлен. Отмечается лишь сходство с действием низкокалорийной диеты. В результате торможения транспорта электронов дыхательной цепи митохондрий уменьшается концентрация внутриклеточной АТФ и запускается анаэробный гликолиз. Это способствует уменьшению окисления жиров метформином и синтеза свободных жирных кислот.

Для того чтобы добиться такого действия, ученым пришлось

значительно увеличить дозу препарата (пропорционально человеческой), что может оказать токсическое воздействие на организм. Директор Национального института старения США R. Nades так прокомментировал полученные результаты: «Существует повышенный интерес к препаратам, которые можно переориентировать на другие цели. Это потрясающий успех – открыть, что давно используемый лекарственный препарат можно использовать для чего-то еще, например для здорового старения».

Заключение

На сегодняшний день метформин является основным препаратом для лечения СД 2. Хотя в клинической практике он используется более 50 лет, интерес к препарату не ослабевает. Во многих исследованиях последнего десятилетия, посвященных различным аспектам применения метформина, демонстрируется уникальность препарата, раскрываются его потенциал и новые возможности для применения. ❁

Литература

1. *Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. et al.* Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 9. P. 550–554.
2. *DeFronzo R.A., Goodman A.M.* Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 9. P. 541–549.
3. *DeFronzo R.A.* Metformin – The Gold Standard: A Scientific Handbook / ed. C.J. Bailey, J.W. Campbell, J.C. Chan et al. 2007. P. 37.
4. *Lefebvre P.* Metformin – The Gold Standard: A Scientific Handbook / ed. C.J. Bailey, J.W. Campbell, J.C. Chan et al. 2007. P. 1.
5. *Luo Z., Zang M., Guo W.* AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth // *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. № 3. P. 457–470.
6. *Zhou G., Myers R., Li Y. et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. № 8. P. 1167–1174.
7. *Yoshida T., Okuno A., Tanaka J. et al.* Metformin primarily decreases plasma glucose not by gluconeogenesis suppression but by activating glucose utilization in a non-obese type 2 diabetes Goto-Kakizaki rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 623. № 1–3. P. 141–147.
8. *Zou M.H., Kirkpatrick S.S., Davis B.J. et al.* Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. Role of mitochondrial reactive nitrogen species // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 42. P. 43940–43951.
9. *Fujita Y., Hosowaka M., Fujimoto S. et al.* Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice // *Diabetologia.* 2010. Vol. 53. № 7. P. 1472–1481.
10. *Foretz M., Hebrard S., Leclerc J. et al.* Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 7. P. 2355–2369.
11. *Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J.* Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice // *Diabetologia.* 2011. Vol. 54. № 2. P. 339–349.
12. *Scarpello J.H., Hodgson E., Howlett H.C.* Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. № 8. P. 651–656.
13. *Carter D., Howlett H.C., Wiernsperger N.F., Bailey C.J.* Differential effects of metformin on bile salt absorption from the jejunum and ileum // *Diabetes Obes. Metab.* 2003. Vol. 5. № 2. P. 120–125.
14. *Carter D., Howlett H.C., Wiernsperger N.F., Bailey C.* Effects of metformin on bile salt transport by monolayers of hu-

Эндокринология



- man intestinal Caco-2 cells // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 6. P. 424–427.
15. Thomas C., Gioiello A., Noriega L. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis // *Cell. Metab.* 2009. Vol. 10. № 3. P. 167–177.
 16. Patti M.E., Houten S.M., Bianco A.C. et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism // *Obesity (Silver Spring)*. 2009. Vol. 17. № 9. P. 1671–1677.
 17. Hull R.L., Shen Z.P., Watts M.R. et al. Long-term treatment with rosiglitazone and metformin reduces the extent of, but does not prevent, islet amyloid deposition in mice expressing the gene for human islet amyloid polypeptide // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 7. P. 2235–2244.
 18. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years // *BMJ*. 1995. Vol. 310. № 6972. P. 83–88.
 19. Wright A.D., Cull C.A., Macleod K.M. et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73 // *J. Diabetes Complications*. 2006. Vol. 20. № 6. P. 395–401.
 20. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 21. Ong C.R., Molyneaux L.M., Constantino M.I. et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2361–2364.
 22. Richardson L.C., Pollack L.A. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005. Vol. 2. № 1. P. 48–53.
 23. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия // *Российский онкологический журнал*. 2008. № 3. С. 49–53.
 24. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L. et al. Diabetes and cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2009. Vol. 16. № 4. P. 1103–1123.
 25. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*. 2005. Vol. 330. № 7503. P. 1304–1305.
 26. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 2. P. 254–258.
 27. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J. et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 2. P. 322–326.
 28. Oliveria S.A., Koro C.E., Yood M.U., Sowell M. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy // *Diabetes. Metab. Syndrome: Clin. Res. Review*. 2008. Vol. 2. № 1. P. 47–57.
 29. Li D., Yeung S.C., Hassan M.M. et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137. № 2. P. 482–488.
 30. Donadon V., Balbi M., Ghersetti M. et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. № 20. P. 2506–2511.
 31. Wright J.L., Stanford J.L. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study // *Cancer Causes Control*. 2009. Vol. 20. № 9. P. 1617–1622.
 32. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 9. P. 1766–1777.
 33. Smith U., Gale E.A. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 9. P. 1699–1708.
 34. Phoenix K.N., Vumbaca F., Fox M.M. et al. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 123. № 2. P. 333–344.
 35. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 9. P. 1620–1625.

Metformin: New Benefits Provided by Evidence-Based Medicine

T.Yu. Demidova, I.N. Drozdova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

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

For more than 50 years, metformin has been used in treatment of type 2 diabetes mellitus. Its efficacy and high safety profile were confirmed in results of the british prospective study with diabetes mellitus. Today, metformin является is considered as the first-line drug in these patients. It was found that apart from anti-hyperglycemic effect, metformin displays some other effects. For instance, it was shown that metformin may inhibit proliferation of tumor cells both in vivo and in vitro, and may slow down aging processes. However, to prove these effects, further studies are required.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, anti-oncogenic action, aging



KST
interforum

14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo

2015

14–16 October

14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



Календарь мероприятий РНМОТ

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

- 2-3 апреля, Пермь
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 20-21 мая, Пятигорск
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

2015

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

Технический секретариат:

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

№1

ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ

Лантус® SoloStar®
100 ЕД/мл
инсулин гларгин
раствор для подкожного
введения

Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹

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

Инсулин **№1** в мире⁹

ЛАНТУС® SoloStar®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

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

1. Данные ATU 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet Med., 2006; 23: 736-742. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care, 2006; 29: 554-559. 4. Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. 8. DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61(Suppl. 1): A562-563. 9. Данные IMS MAT Q1 2013. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® SoloStar®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.13.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. Торговое название препарата: Лантус® SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж амортирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. Способ применения и дозирование: Лантус® SoloStar® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® SoloStar® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительности действия на схему лечения препаратом Лантус® SoloStar® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнет необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® SoloStar® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). Особые указания: Лантус® SoloStar® не является препаратом выбора для лечения диабетического ketoacidosis. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой почечной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшиться. Беременность и кормление грудью: к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочное действие: гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI DIABETES

