

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2013

эндокринология

80 ЛЕТ КАФЕДРЕ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ
И ДИАБЕТОЛОГИИ
ГБОУ ДПО РМАПО

СПЕЦВЫПУСК №1

Контроль диабета 2 типа без гипогликемий и увеличения массы тела¹

Для пациентов:

с активным образом жизни²

пожилых и имеющих сопутствующие заболевания³-7

когда монотерапии метформином уже недостаточно⁸



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС (VILDAGLIPTIN) Лекарственная форма, Вилдаглиптин, Таблетки 50 мг. Показания, Сахарный диабет 2 типа...

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС МЕТ (VILDAGLIPTIN/METFORMIN) Лекарственная форма, Вилдаглиптин-метформин, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг...

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

93899/Gal/AM/01.13/17500 Реклама

Эффективная фармакотерапия.
Эндокринология. 2013.
Спецвыпуск № 1 «80 лет кафедре
эндокринологии и диабетологии
ГБОУ ДПО РМАПО»

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

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

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
журналист А. ЛОЗОВСКАЯ
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

**Научный редактор номера
проф. А.С. АМЕТОВ (Москва)**

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

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

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

Тираж: 17 500 экз.

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

Содержание

Люди. События. Даты

80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

- Академик РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО:
«Из места, где обсуждают редких больных, кафедра стала центром решения
социально-значимой проблемы борьбы с сахарным диабетом» 2
- Профессор А.С. АМЕТОВ:
«Идти своим путем, преумножая то, что было сделано нашими учителями» 4
- Профессор А.М. МКРТУМЯН:
«Роль кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО как магнита,
притягивающего специалистов, занимающихся лечением расстройств
эндокринной системы, трудно переоценить» 8
- И.И. КОЧЕРГИНА, Е.В. ДОСКИНА
История кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО:
традиции и новаторство 11

Сахароснижающая терапия

- А.С. АМЕТОВ
Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2 типа 20
- А.С. АМЕТОВ, Н.К. КУЛИДЖАНЯН
«Инкретины» в терапии больных сахарным диабетом 2 типа:
фокус на сердечно-сосудистую безопасность 26
- В.В. ФАДЕЕВ
Проблемы сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа.
Роль ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа – ситаглиптина 32
- Е.В. БИРЮКОВА, А.С. АМЕТОВ
Ключевые вопросы интенсификации инсулинотерапии
при сахарном диабете 2 типа: когда и с чего начинать? 38

Осложнения сахарного диабета

- Н.А. ЧЕРНИКОВА
Сердечно-сосудистая форма диабетической автономной нейропатии 44
- И.А. СТРОКОВ, А.С. ФОКИНА, В.А. ГОЛОВАЧЕВА, О.С. ФЕДОРОВА
Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии 50

Клинические исследования

- Е.В. ДОСКИНА, И.И. КОЧЕРГИНА
Новые возможности ведения больных с впервые выявленным
сахарным диабетом 2 типа 56

Терапия ожирения

- Т.Ю. ДЕМИДОВА, В.В. ПРИЛЕПСКАЯ
Современные возможности терапии ожирения.
Результаты наблюдательной программы ВЕСНА 62

- Литература** 73



Академик РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО: «Из места, где обсуждают редких больных, кафедра стала центром решения социально-значимой проблемы борьбы с сахарным диабетом»



80-летие кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО – праздник не только для сотрудников самой кафедры и ее выпускников. Огромная работа, проделанная за годы существования этой кафедры, не осталась незамеченной и пациентами, и коллегами-эндокринологами. О своем видении роли кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО в условиях меняющейся парадигмы оказания помощи пациентам с сахарным диабетом рассказывает директор Института клинической эндокринологии, д. м. н., академик РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО.

– Галина Афанасьевна, в текущем году кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО отмечает 80-летие. С чем связана эта дата лично для Вас?

– Как известно, кафедра эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей была организована великим русским эндокринологом Н.А. Шерешевским на базе НИИ экспериментальной эндокринологии и химии гормонов. Николая Адольфовича я не застала, а вот блестящие выступления его преемницы, профессора Е.А. Васюковой мне слушать довелось. Екатерина Алексеевна была выдающейся фигурой, ее не зря называли «королевой советской эндокринологии». Профессор Васюкова обладала уникальным даром слова: наверное, в нашей специальности не было и нет никого, кто бы мог так же артистично и ярко представить клинический случай. Незабываемому впечатлению от театрализованных «разборов» способствовало и то, что действие ее представлений разворачивалось на насыщенном историческом фоне: война, рост государства, изменение политики страны...

В то время – и это мне представляется ключевым моментом – именно клинический случай находился, да и должен был находиться в центре внимания. И Василий Дмитриевич Шервинский, и Николай Адольфович Шерешевский, и Екатерина Алексеевна Васюкова занимались, прежде всего, описанием клини-

ческих случаев, накапливая таким образом знания об эндокринных заболеваниях. Диагностические возможности эндокринологии того периода были чрезвычайно скудны: не было ни современных методик определения уровня гормонов в крови, ни таких распространенных ныне методов, как ультразвуковая диагностика или магнитно-резонансная терапия.

Врачами других специальностей эндокринология рассматривалась как некая экзотическая наука о великанах и карликах. Никто даже не ощущал потребности в эндокринологах, как во врачах, ведущих ежедневный прием, считая эндокринологов специалистами по редким и загадочным болезням. Так, великий русский кардиолог А.Л. Мясников говорил: «Если я не знаю, что с больным, я должен позвать Шерешевского». И клинические лекции по эндокринологии той поры, и профессорские обходы больных представляли собой фактически «ручную» передачу информации о пациентах, причем эта информация зачастую передавалась в форме «анекдота» в том смысле этого слова, в каком оно использовалось во времена Пушкина: профессор описывал некий случай, рассказывал занимательную историю из жизни.

– Изменилась ли ситуация сейчас, когда кафедрой руководит профессор А.С. Аметов?

– Александр Сергеевич открыл в жизни кафедры принципиально



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

новую эпоху. Изменилось и видение эндокринологии, и ведение эндокринологического пациента. Изменились, конечно, и сами пациенты, а вслед за ними – и роль эндокринологии как отрасли медицины. С одной стороны, постарело человечество, что привело к резкому увеличению числа лиц с эндокринопатиями. С другой стороны, возросли диагностические возможности, многие заболевания стало возможным выявлять на ранних стадиях и компенсировать.

Постепенно, с повышением качества жизни в целом, в умы людей закралась мысль, что неплохо бы было жить долго. Но что значит «долго»? Еще в литературе XIX века можно натолкнуться на фразу «по улице шел старик 42 лет». «Старушке» Лариной, когда она везет на ярмарку невест Таню, около 45. Сегодняшние же 60–70-летние отнюдь не считают себя «стариками» или «старушками», нередко прекрасно себя чувствуют и хотят вести активный образ жизни. Разумеется, это невозможно без своевременной диагностики и лечения самых ранних форм артериальной гипертензии и нарушений липидного и углеводного обмена.

По мере развития цивилизации образ жизни человека существенно изменился: уменьшилась мышечная работа, увеличилось количество потребляемой пищи, мы все стали толстеть по самому нездоровому – абдоминальному – типу и, как результат, стали болеть неинфекционными хроническими заболеваниями. Надо сказать, с этими болезнями современная медицина справляется на «твердую четверку». Спасти таких больных от осложнений мы можем, вылечить – нет. Сам процесс лечения предполагает активное участие пациента, врач и больной становятся партнерами. Доктор больше не строгий родитель или учитель, пишущий на листочке непонятные слова и ругающий за недостаточное точное исполнение назначений. Но и пациент уже не ребенок, ожидающий чуда, а полноправ-

ный участник лечебного процесса. Если говорить конкретно о сахарном диабете, то в России активное вовлечение пациента в лечение стало возможно только после организации соответствующих центров или школ, где больные диабетом могут получить знания о своем заболевании. А появление этих центров в нашей стране – заслуга профессора Аметова.

Так случилось, что все мои первые выезды на международные конференции осуществлялись совместно с Александром Сергеевичем. Помню, в начале 1980-х он принимал активное участие в работе международных организаций, занимающихся лечением лиц с диабетом и внедрением новых средств самоконтроля. Таким образом, уже тогда, около 30 лет назад, он обращал внимание на способы повышения активности пациентов.

Под руководством профессора Аметова кафедра эндокринологии РМАПО превратилась, скорее, в кафедру диабетологии. Из места, где обсуждают редких больных, она стала центром решения социально-значимой проблемы борьбы с сахарным диабетом. Сотрудники кафедры уделяют много внимания заболеваниям щитовидной железы, расстройствам работы гипофиза и другим эндокринным патологиям, но сама структура заболеваемости такова, что первой и главной задачей эндокринологов сегодня является решение вопросов, связанных с сахарным диабетом.

– Насколько остро стоит проблема сахарного диабета в России?

– В Российской Федерации с диабетом живут около 3,5 млн человек. Это огромная когорта пациентов, поэтому все кафедры, занимающиеся постдипломным образованием врачей, просто обязаны передавать знания о сахарном диабете не только эндокринологам, но и врачам других специальностей.

К сожалению, сегодня у нас очень плохо представлена та фигура, которая должна быть центральной в здравоохранении, – семейный

доктор, или врач общей практики. Я его вижу человеком не первой молодости, в годах, обладающим большим опытом госпитальной работы. Приходя в семью, такой доктор уже знает, с чем можно справиться амбулаторно, а что требует стационарной помощи. Более того, он знает, куда лучше направить именно этого пациента. В нашей стране для лиц с сахарным диабетом второго типа роль врача общей практики играет эндокринолог в поликлинике, что совершенно неправильно. В целом российская структура организации здравоохранения такова, что пациент «разрывается» между терапевтом, кардиологом, эндокринологом и еще несколькими специалистами, при этом никто из них (кроме эндокринолога) не обладает достаточными знаниями о сахарном диабете. Эту ситуацию необходимо менять коренным образом.

Коллектив кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО – наши большие друзья. Мы всегда с интересом читаем их работы, порой соглашаясь с выводами, а иногда выступая в роли доброжелательных критиков. Надо сказать, коллеги из РМАПО отвечают нам полной взаимностью – они проявляют такой же живой интерес к нашим трудам, как мы – к их.

Я, от имени сотрудников Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, поздравляю коллег из РМАПО, желаю им успешной работы и надеюсь, что впереди нас ожидает множество совместных проектов. В частности, мне бы хотелось объединить наши усилия в создании так называемой сквозной программы обучения врачей, предполагающей интеграцию всех институтов и кафедр, занимающихся обучением студентов-медиков и последующим образованием врачей. Внедрение сквозной программы – мечта президента РАМН академик И.И. Дедова, и я очень надеюсь, что совместными усилиями нашего института и РМАПО мы сможем добиться ее воплощения! 🌟

Эндокринология



Профессор А.С. АМЕТОВ: «Идти своим путем, преумножая то, что было сделано нашими учителями»

– Александр Сергеевич, Вы уже много лет возглавляете кафедру эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования. А как Вы пришли в специальность, почему выбрали именно эндокринологию?

– Эндокринология мне нравилась еще в студенческие годы, однако в специальность я пришел не сразу. После окончания Каунасского государственного медицинского института я пошел работать, потом служил в армии. Вернувшись из армии, стал заместителем главного врача по лечебной работе в крупном лечебном учреждении. Но в какой-то момент я понял, что хочу и могу учиться дальше. Я приехал в Москву и попал на кафедру к профессору Е.А. Васюковой.

Это был не самый простой период в моей жизни – я приехал в столицу из небольшого прибалтийского города, не имея к тому же достаточного объема знаний. Мне приходилось учиться буквально день и ночь, я много читал и переводил. Наряду с эндокринологией меня заинтересовала медицинская радиология.

Фактически обе мои диссертации были выполнены на стыке этих двух дисциплин. Докторскую я защитил достаточно быстро – в 1980 г., а в 1983-м стал профессором по специальности «медицинская радиология», занимаясь разработкой методов диагностики эндокринных заболеваний.

Я стал ведущим специалистом по медицинской радиологии в стране, меня знали и зарубежные коллеги, но когда, в 1988 г., у меня появилась возможность вернуться в эндокринологию, я незамедлительно это сделал. Помню, как, уже приняв решение, я позвонил своей маме, сказал, что хочу начать новую жизнь. И у меня получилось. Я никогда не жалел о своем возвращении в эндокринологию – это очень интересная специальность.



80-летие кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО – особый праздник для тех, чья жизнь тесно связана с кафедрой, для тех, кто сначала здесь учился, а затем остался, чтобы учить других и заниматься наукой.

О том, чем живет кафедра сейчас, в преддверии юбилея, мы беседуем с ее заведующим, профессором Александром Сергеевичем АМЕТОВЫМ.



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

– Как складывалась Ваша научная карьера дальше?

– Честно говоря, в начале своей работы я не интересовался диабетом. Мне казалось, что это очень простая, даже примитивная с научной точки зрения проблема. Но после посещения международных эндокринологических конгрессов я осознал ее масштаб. Кроме того, я увидел, как много делается для пациентов по всему миру и как мало – у нас в стране. Мне захотелось быть полезным тем миллионам людей, которые живут в России с диагнозом «сахарный диабет». Поэтому уже в 1990 г., когда еще никто не думал о школах диабета, я начал заниматься их организацией. В итоге мы реализовали проект, в рамках которого в России было открыто 49 учебных центров для пациентов с сахарным диабетом. В 1991 г. я начал выпуск журнала для пациентов «Диабет. Образ жизни». Это издание, как и учебные центры, дает больным актуальные знания о болезни. «Диабет. Образ жизни» считается одним из лучших в мире журналов для больных диабетом, его с большим интересом читают и врачи. Я горжусь тем, что большая часть моих проектов некоммерческие, они создавались не для того, чтобы получить прибыль, а для того, чтобы приносить пользу людям.

Так диабет занял центральное место в сфере моей научной, учебной и административной деятельности. Я принял активное участие в создании в нашей стране отдельной специальности «диабетология». Разработка новой специальности – это очень непросто, но, приложив определенные усилия, я добился того, что возглавляемая мной кафедра стала первой в стране кафедрой эндокринологии и диабетологии. Это было правильным решением, подтверждением тому служит тот факт, что по нашему пути пошли и другие российские кафедры эндокринологии.

Вообще, диабетология – это отдельная увлекательная дисциплина, во многих странах существующая независимо от эндокринологии и мощно финансируемая. К сожалению, в нашей стране это не так, но я надеюсь, что со временем ситуация изменится. Вне зависимости от того, будет ли диабетология по-прежнему входить в состав эндокринологии или обретет независимость, мы должны повысить качество оказания медицинской помощи пациентам, страдающим сахарным диабетом.

– Как коллектив руководимой Вами кафедры участвует в решении проблемы сахарного диабета?

– У нас на кафедре сложился прекрасный коллектив, настоящая команда высококлассных специалистов. Преподавание врачам не имеет ничего общего с обучением студентов. Доктора, которые приезжают к нам в РМАПО, сами работают с больными, им нельзя преподавать «по книжке», они нуждаются в советах настоящих профессионалов, имеющих опыт и научной, и клинической, и учебной работы.

Я принял активное участие в создании в нашей стране отдельной специальности «диабетология». Разработка новой специальности – это очень непросто, но, приложив определенные усилия, я добился того, что возглавляемая мной кафедра стала первой в стране кафедрой эндокринологии и диабетологии.

Так что наша кафедра – настоящая кузница кадров. Важно, что эндокринологи, проходившие сертификационный цикл усовершенствования на нашей кафедре, нередко к нам возвращаются вновь, а ведь сегодня в России довольно много мест, где можно усовершенствовать свои знания по эндокринологии. Думаю, это довольно много говорит об уровне преподавания на нашей кафедре.

Сейчас у нас на кафедре только клинических ординаторов около 30 человек. Многие специалисты, начинавшие на нашей кафедре как ординаторы, защитили у нас же кандидатские и докторские диссертации. Только под моим руководством защитились уже 124 кандидата и доктора медицинских наук – это целая школа, специалисты, которые, я надеюсь, будут продолжать и развивать традиции нашей кафедры.

К слову, никого из тех, кто приходит на кафедру, я никогда не заставляю ничего делать. Когда я учился, на кафедре практиковался другой подход: раз в неделю мы все должны были отчитываться о проделанной работе. Я же считаю, что человек учится не для меня, а для себя, моя задача – помочь выбрать путь, расставить приоритеты, задать направление работы. Изменились и реалии, нас окружающие. Когда я был аспирантом, нам не нужно было думать, где найти финансирование – наши запросы удовлетворяло государство. Сейчас организация науки принципиально иная, мы все так или иначе вовлечены в проекты, для реализации которых необходимо привлечение грантов, и это дает возможность развиваться кафедре.

– Получается, что заниматься наукой стало сложнее?

– И интереснее. В мои студенческие годы у нас не было таких диагностических возможностей, такого оборудования, как сейчас. Когда я стал руководить кафедрой, я приложил все усилия, чтобы создать современную хорошо оборудованную лабораторию. Поскольку я много лет работал в области медицинской радиологии, я уделяю много внимания именно технической оснащенности кафедры. В целом, на мой взгляд, верность традициям кафедры состоит в том, чтобы идти своим путем, преумно-



Мы продолжим развивать отношения с нашей клинической базой и со временем, надеюсь, организуем современный эндокринологический центр, в котором будут использоваться самые современные технологии диагностики и лечения. Акцент мне бы хотелось сделать на стационарах одного дня, поскольку именно эта форма работы наиболее удобна и привлекательна с самых разных точек зрения.

жая то, что было сделано нашими учителями, а для этого нужно всегда помнить своих наставников. В 2008 г. мы отмечали столетие со дня рождения нашего учителя, заведующей нашей кафедрой в период с 1965 по 1981 г., профессора Екатерины Алексеевны Васюковой. Незадолго до этой даты ко мне подошли ученики Екатерины Алексеевны, предлагали как-нибудь собраться, вспомнить нашего учителя. И я подумал, как же это будет несправедливо, если столетний юбилей профессора Васюковой мы отметим в узком кругу за тихими разговорами. Я пошел к академику Чучалину, к академику Дедову – и они согласились прийти и почтить память Екатерины Алексеевны. Я связался с организаторами крупнейшего медицинского мероприятия страны, конгресса «Человек и лекарство», попросил у них один из самых больших залов, выпустил специальный номер журнала, посвященный профессору Васюковой. Словом, было сделано все, чтобы достойно отметить юбилей великого человека, каким, несомненно, была Екатерина Алексеевна Васюкова. И мне было очень приятно, когда мне позвонила внучка профессора Васюковой, чтобы поблагодарить за организацию юбилея. Эта девушка не имеет ничего общего с медициной, но она в Интернете прочитала о праздновании столетия со дня рождения Екатерины Алексеевны.

– У кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО выдающееся прошлое. А что Вы можете сказать о сегодняшнем дне? Чем живет кафедра, какие направления работы являются приоритетными?

– Сегодня больше всего мы занимаемся диабетологией. Изучаем патогенез сахарного диабета, разрабатываем новые подходы к лечению. Так, два года назад исключительно силами сотрудников кафедры выпущена великолепная книга «Сахарный диабет второго типа. Проблемы и решения», сейчас мы готовим к печати расширенную и дополненную ее редакцию. Впрочем, мы изучаем и заболевания щитовидной железы, равно как и расстройства работы

гипоталамо-гипофизарной системы. Профессор Васюкова очень много времени и сил уделяла изучению болезни Иценко – Кушинга, это был ее «конек». Безусловно, это очень интересная патология, и заниматься ею необходимо, но сейчас гораздо важнее решать волнующую весь мир глобальную проблему профилактики и лечения сахарного диабета второго типа.

Как руководителю кафедры мне приходится заниматься не только академическими, но и организационными вопросами. Например, недавно наша кафедра вернулась на свою старую клиническую базу на улице Часовой, где размещалась с 1965 г. Это то самое здание, в котором учились я, Ашот Мусаелович Мкртумян, ныне заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, а также многие другие мои коллеги. Сегодня в нашем распоряжении 5 полностью оборудованных аудиторий: одна на 250 посадочных мест и четыре по 52 места каждая. Техническое оснащение кафедры позволяет поддерживать связь с коллегами более чем из 60 городов, проводить телеконференции, семинары. Люди приезжают к нам учиться из разных городов, и для меня безразлично, в каких условиях они будут получать знания. Важно, чтобы в аудиториях были современные мониторы, удобные стулья, чтобы коллеги могли в перерыве между занятиями выпить чашку кофе – из этих мелочей складывается удобство, комфорт обучения.

– Каким Вы видите будущее кафедры, скажем, через пять лет?

– Мы продолжим развивать отношения с нашей клинической базой и со временем, надеюсь, организуем современный эндокринологический центр, в котором будут использоваться самые современные технологии диагностики и лечения. Акцент мне бы хотелось сделать на стационарах одного дня, поскольку именно эта форма работы наиболее удобна и привлекательна с самых разных точек зрения. Конечно, мы продолжим вести научную работу, будем по-прежнему проводить исследования и выпускать журналы. Но появятся и новые подходы. Сейчас, например, мы занимаемся внедрением системы искусственного интеллекта, способной помочь пациентам управлять сахарным диабетом. Связь с пациентом поддерживается через мобильный телефон, но советы дает не врач, а специальная компьютерная система, в реальном времени обрабатывающая данные, полученные от больного, и дающая рекомендации по питанию, коррекции образа жизни и т.д. Я ни в коем случае не хочу сказать, что компьютеры могут заменить врачебную мысль и контакт врача и пациента, но использовать современные технологии для расширения возможностей лечебной работы необходимо, и мы обязательно будем этим заниматься. 🌐

80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

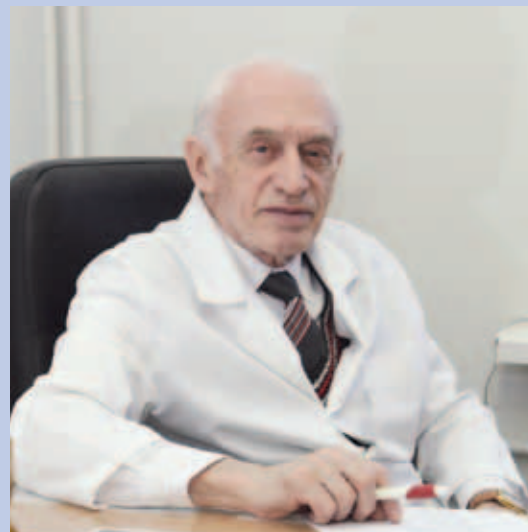
– Старейшей кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ исполняется 80 лет. За этот период кафедра прошла большой и славный созидательный путь.

За свою историю кафедра стала важнейшим звеном в системе отечественного здравоохранения. Ее главной задачей была и остается подготовка высококвалифицированных врачей эндокринологов и диабетологов через клиническую ординатуру и аспирантуру.

Кафедра эндокринологии и диабетологии является основной базой по повышению квалификации по эндокринологии профессорско-преподавательского состава и врачей-эндокринологов нашей страны.

Среди заведующих кафедрой следует отметить талантливых ученых, блестящих руководителей, заслуженных деятелей науки РСФСР, профессоров – первого заведующего кафедрой Н.А. Шерешевского и Е.А. Васюкову, которая возглавляла кафедру более 20 лет. Достойным учеником профессора Е.А. Васюковой и продолжателем кафедральных традиций является талантливый ученый, блестящий лектор, прекрасный врач и организатор, лауреат Государственной премии БССР профессор А.С. Аметов, который возглавляет кафедру более 25 лет.

Коллектив кафедры эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова сердечно поздравляет заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии, профессора А.С. Аметова и весь коллектив кафедры со знаменательной датой. Желаем всем крепкого здоровья, новых успехов на благо здоровья нашего народа!



Бывший клинический ординатор и аспирант кафедры эндокринологии ЦИУВ (ныне ГБОУ ДПО РМАПО), заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор В.В. ПОТЕМКИН



Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Роль кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО как магнита, притягивающего специалистов, занимающихся лечением расстройств эндокринной системы, трудно переоценить»



За 80 лет своего существования кафедра эндокринологии РМАПО выпустила тысячи специалистов. Многие из них даже сегодня, руководя лечебными учреждениями или став профессорами, по-прежнему считают кафедру, на которой они учились, родным домом. Своими воспоминаниями с коллегами делится бывший клинический ординатор и аспирант кафедры эндокринологии РМАПО, а ныне – заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета, д. м. н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.

– 80 лет – это много или мало как для кафедры, так и для области медицины?

– Дело не в цифрах, а в том, чем были наполнены эти 80 лет, как они были прожиты. Российская эндокринология обладает грандиозным прошлым: у ее истоков стояли великие личности, целая плеяда выдающихся ученых, сделавших возможным выделение данной области медицинской науки в самостоятельную врачебную специальность: академик Николай Адольфович Шершевский, профессор Василий Дмитриевич Шервинский и, конечно, мой учитель, профессор Екатерина Алексеевна Васюкова. Говоря об истории отечественной эндокринологии, нельзя не вспомнить и о так называемой ленинградской

школе, основанной академиком Василием Гавриловичем Барановым.

Кафедра эндокринологии Российской медицинской академии последиplomного образования (или, как это учебное заведение называлось ранее, Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей) в течение многих лет была единственной кафедрой данного профиля в СССР, занимавшейся постдипломным образованием врачей. Сюда за знаниями приезжали со всех концов Советского Союза, стран социалистического лагеря и дальнего зарубежья.

Специалисты, завершившие учебу на кафедре эндокринологии Центрального института усовершенст-



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

ования врачей, возвращались в родные города и зачастую начинали заниматься организацией местных эндокринологических кафедр, как правило, подражая московской кафедре. Именно так традиции, заложенные еще академиком Шерешевским, распространялись по разным городам и странам. Во время существования СССР была налажена теснейшая связь между эндокринологами всех союзных республик. Эта связь не в полной мере, но существует и сейчас, когда республики стали отдельными государствами. Украинские, грузинские, армянские и молдавские эндокринологи – все они помнят традиции нашей кафедры и поддерживают с нами контакты. Главный эндокринолог республики Казахстан, профессор Римма Базарбековна Базарбекова, один из ведущих эндокринологов Кыргызстана, профессор Роза Бакаевна Султаналиева и многие другие в свое время обучались на кафедре эндокринологии под руководством профессора Васюковой. К слову, нынешний руководитель кафедры, профессор Александр Сергеевич Аметов, также был одним из ее лучших и любимейших учеников. И я хочу сказать, он вполне оправдал надежды Екатерины Алексеевны. Я помню, как Александр Сергеевич организовал празднование столетия со дня рождения профессора Васюковой – оно прошло в рамках конгресса «Человек и лекарство», одного из основных медицинских форумов страны. Приглашение в президиум приняли академики Иван Иванович Дедов и Александр Григорьевич Чучалин. Празднование прошло очень торжественно. Помню, как Александр Сергеевич повернулся ко мне и сказал: «Знаешь, Ашот, мне кажется, Екатерина Алексеевна гордилась бы нами». На мой взгляд, это очень важно – даже став ведущим специалистом в своей области, помнить учителей и, может быть, немного по-детски хотеть их одобрения, представлять, как они восхищаются тобой и ценят твою работу.

– Можно ли сказать, что Александр Сергеевич Аметов является преемником профессора Васюковой?

– Для кафедры эндокринологии РМАПО вообще характерна преемственность. За 80 лет существования кафедры руководителей было совсем немного. Сначала кафедрой заведовал Николай Адольфович Шерешевский, его сменила Екатерина Алексеевна Васюкова. Затем кафедрой в течение достаточно короткого времени руководили доцент Галина Сергеевна Зефирова, профессор Эльвира Петровна Касаткина, передавшая должность уже Александру Сергеевичу Аметову.

Одной из особенностей жизни кафедры эндокринологии того периода, когда ее возглавляла Екатерина Алексеевна, были дни открытых дверей, когда любой врач со своим пациентом могли прийти на консультацию к одному из сотрудников кафедр.

ры. Консультативная работа велась с утра и до обеда, а позже, обычно около часа дня, все собирались в большом зале. Именно здесь Екатерина Алексеевна проводила мастер-класс, блестяще разбирая наиболее интересные и тяжелые случаи заболеваний. Зал обычно был набит битком, люди специально приезжали из других городов, чтобы послушать клинические разборы профессора Васюковой. Приходили не только эндокринологи, но и терапевты, кардиологи, врачи других специальностей – и они тоже находили в этих клинических разборах что-то ценное для себя и своей работы.

Отдельно я хотел бы рассказать об Эльвире Петровне Касаткиной – ее мы тоже считаем своим учителем. Они с профессором Васюковой работали вместе в течение многих лет, а потом Эльвира Петровна основала первую в стране кафедру детской эндокринологии. Фактически под ее руководством у нас появилось новое направление медицины.

Александр Сергеевич Аметов, безусловно, является продолжателем дела Екатерины Алексеевны, однако он – настолько выдающаяся личность, что в его стиле управления кафедрой видна, прежде всего, индивидуальность.

– А как Вы познакомились с профессором Аметовым?

– Мы знакомы уже 40 лет. Когда я поступил в ординатуру, он как раз заканчивал аспирантуру, в то время мы не могли даже предположить, что будем сами заведовать кафедрами, вносить посильный вклад в развитие эндокринологии в стране.

– Какие направления работы кафедры эндокринологии РМАПО Вы считаете наиболее значимыми?

– Труды, написанные сотрудниками кафедры за 80 лет ее существования, составляют целую библиотеку. Кафедра занималась самыми разными вопросами эндокринологии, отдавая приоритет наиболее актуальным. Сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, нейроэндокринные расстройства, которыми особенно интересовалась профессор Васюкова, – эти проблемы всегда были в центре внимания. Изучались на кафедре и редкие патологии, например, проблемы нарушений формирования пола.

Сейчас научные интересы коллектива кафедры в основном связаны с диабетологией. Кстати, в немалой степени благодаря усилиям именно Александра Сергеевича диабетология стала отдельной специальностью. С именем профессора Аметова связано также создание школ диабета не только в России, но и в странах СНГ. Впрочем, центры диабета – не единственное начинание Александра Сергеевича, ориентированное на больных сахарным диабетом. Уже много лет под руководством профессора Аметова издается журнал «Диабет. Образ жизни». На страницах этого издания публикуются позна-

Эндокринология



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

вательные статьи, в которых популярным языком освещаются различные аспекты жизни пациентов с диагнозом «сахарный диабет». Этот журнал помог многим людям начать вести оптимальный образ жизни: скорректировать питание, увеличить физическую активность, принять меры по профилактике осложнений. Некоторые статьи, публикуемые в журнале «Диабет. Образ жизни», представляют интерес не только для пациентов, но и для врачей, как молодых, так и опытных.

Еще два издания, «Диабетогрфия» и «Эндокринология», также выходящие под руководством Александра Сергеевича, предназначены для врачей-специалистов и ученых, область научных интересов которых так или иначе пересекается с эндокринологией и диабетологией. Это серьезные научные журналы, в них публикуются ведущие российские и зарубежные специалисты. Но подготовить журнал и выпустить – это только половина дела, еще нужно его доставить читателю. И Александр Сергеевич смог организовать все так, что любой желающий может бесплатно получить журнал по почте. Мне представляется очень важным, что профессор Аме-

тов, будучи выдающимся ученым, уделяет большое внимание и организационным вопросам.

– Что бы Вы хотели пожелать кафедре эндокринологии РМАПО, ее руководителю и сотрудникам?

– В первую очередь, я желаю коллективу кафедры высочайших достижений во всех областях их деятельности, во всех проектах и начинаниях. Еще мне бы хотелось, чтобы традиции, заложенные нашими великими учителями – академиком Шерешевским, профессором Васюковой и другими, – никогда не прерывались, и кафедра оставалась магнитом, ядром, собирающим вокруг себя эндокринологов, терапевтов и других врачей, так или иначе занимающихся лечением расстройств эндокринной системы. Отдельно я хотел бы обратиться к молодежи, которая сегодня работает на кафедре, и напомнить ей о необходимости не только гордиться славным прошлым, но и работать над созданием будущего.

И, наконец, лично Александру Сергеевичу Аметову, моему старому другу, я желаю долгих лет плодотворной работы в руководимом им коллективе, новых открытий и достижений! ☺

Уважаемые коллеги!

Коллектив кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ поздравляет кафедру эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО с 80-летним юбилеем!

Деятельность коллектива вашей кафедры хорошо известна в нашей стране и за рубежом.

В стенах кафедры повысили свою квалификацию сотни врачей-эндокринологов, подготовлены доктора и кандидаты медицинских наук, многие из которых занимают ведущие посты в отечественном здравоохранении и науке.

За минувшие десятилетия были достигнуты впечатляющие результаты в области отечественной медицинской науки. Сотрудники вашей кафедры под руководством заведующего кафедрой профессора А.С. Аметова проводят масштабные научные исследования, являются организаторами многочисленных конференций и семинаров, в том числе и международного уровня. Монографии и пособия для врачей, подготовленные сотрудниками вашей кафедры, помогают эндокринологам и врачам других специальностей совершенствовать знания в области эндокринологии.

Сегодня ваша кафедра обладает высочайшим педагогическим и научным потенциалом, что позволяет ей в течение многих лет оставаться одним из ведущих образовательных и научных учреждений не только в России, но и в мире.

Уже много лет коллективы наших кафедр успешно сотрудничают в различных отечественных и международных проектах, и постепенно это сотрудничество переросло в крепкую дружбу.

Искренне желаем всем сотрудникам кафедры новых творческих успехов, счастья, здоровья!

Надеемся на дальнейшее творческое сотрудничество!

Коллектив кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии
ГБОУ ДПО РМАПО

История кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО: традиции и новаторство

ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

К. м. н. И.И. КОЧЕРГИНА, к. м. н. Е.В. ДОСКИНА

Во всех странах мира, в том числе в России, особое внимание уделяют проблемам медицины и охраны здоровья людей. Особое значение придается подготовке высококвалифицированных кадров врачей различных специальностей и их дальнейшему непрерывному совершенствованию. С этой целью в соответствии с Решением Правительства РФ 1 декабря 1930 г. был открыт Центральный институт усовершенствования врачей (ЦИУВ). Первыми профессорами-преподавателями и организаторами будущих кафедр института стали известные ученые М.И. Авербах (кафедра глазных болезней), М.П. Киреев (кафедра инфекционных болезней), Р.А. Лурия (первая терапевтическая кафедра), М.С. Маргулис (кафедра нервных болезней), В.Н. Розанов (кафедра хирургии), А.Н. Сысин (кафедра коммунальной гигиены), В.Т. Талалаев (кафедра патологической анатомии) и др. В течение первого года работы в институте было создано 25 кафедр, которые функционировали на базе ведущих научно-исследовательских и клинических институтов.

В 1933 г. на базе Научно-исследовательского института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов была организована кафедра эндокринологии ЦИУВ. Ее основателем стал выдающийся терапевт и эндокринолог профессор Василий Дмитриевич ШЕРВИНСКИЙ (1850–1941) – основоположник отечественной клинической эндокринологии.

По инициативе В.Д. Шервинского в 1922 г. был организован Институт органопрепаратов и органотерапии, где были получены первые отечественные гормональные препараты и разработана методика

Следование историческим традициям, применение новейших технологий в обучении врачей, обучение пациентов – на этих принципах зиждется деятельность кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, организованной 80 лет назад основоположником отечественной клинической эндокринологии профессором В.Д. Шервинским.



Коллектив кафедры, возглавляемой профессором А.С. Аметовым



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО



Профессор В.Д. Шервинский

производства инсулина. В 1925 г. институт был реорганизован в Государственный институт экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР. В.Д. Шервинский стал его первым директором. В 1924 г. он создал Российское общество эндокринологов, а в 1933 г. открыл Курсы подготовки врачей-терапевтов по специальности «эндокринология», которые послужили основой для создания кафедры эндокринологии ЦИУВ.

Первым заведующим кафедрой эндокринологии стал заслуженный деятель науки РСФСР профессор Николай Адольфович ШЕРЕШЕВСКИЙ, который возглавлял кафедру эндокринологии ЦИУВ (Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ), ныне – Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО)) в течение 20 лет.

Выдающийся ученый Н.А. Шерешевский был автором более 100 научных работ, трех учебников и трех монографий, воспитал 40 кандидатов и 20 докторов наук. Всю жизнь он свято выполнял долг врача: за 42 года врачебной деятельности у него лечились около миллиона больных. Десятки и сотни тысяч пациентов обязаны ему избавлением от болезней или облегчением страданий, а очень многие – жизнью. В 1925 г. Н.А. Шерешевский впервые описал новую болезнь – синдром моносомии по X-хромосоме. Позднее, в 1938 г., аналогичный синдром описал Г. Тернер. Данное заболевание называется синдромом Шерешевского – Тернера.

На смену профессору Н.А. Шерешевскому пришла его ученица Екатерина Алексеевна ВАСЮКОВА, которая возглавляла кафедру эндокринологии ЦИУВ с 1962 по 1986 г. Е.А. Васюкова окончила Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова в 1930 г. С 1932 г. работала в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР: сначала научным сотрудником, затем заведующей терапевтическим отделением, заместителем директора по научной работе, а с 1952 по 1962 г. – директором. На базе института была создана проблемная комиссия Союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы». Ее возглавила Е.А. Васюкова.

Е.А. Васюкова проявила себя как талантливый организатор эндокринологической службы. Много сил и внимания Екатерина Алексеевна уделяла подготовке научных

и врачебных кадров. Под ее руководством защищено 16 докторских и 63 кандидатские диссертации.

Под началом профессора Е.А. Васюковой в стране впервые были детально разработаны вопросы взаимоотношений гормонов при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, таких как болезнь Иценко – Кушинга и акромегалия. Ей принадлежит свыше 200 научных работ, в том числе 13 монографий, сборников и руководств по эндокринологии. Ее лекции и клинические разборы отличались яркостью формы и глубиной содержания.

Под руководством профессора Е.А. Васюковой на кафедре работали прекрасные клиницисты доцент Лидия Николаевна Аносова, Александра Михайловна Грановская-Цветкова, Нонна Семеновна Казей и др.

В 1933 г. Лидия Николаевна Аносова защитила кандидатскую диссертацию на тему «Основной обмен при эндокринных заболеваниях». Л.Н. Аносова блестяще читала лекции, проводила практические занятия, много времени уделяла занятиям с ординаторами и аспирантами кафедры. Лидия Николаевна была отличным наставником молодежи, воспитала не одно поколение эндокринологов. Результаты ее научных исследований опубликованы в десяти научных статьях и монографии «Гипергликемический синдром» (1964 г.).

Талантливая ученица профессора Е.А. Васюковой Александра Михайловна Грановская-Цветкова (1933–2002) пришла на кафедру эндокринологии ЦИУВ в 1959 г., была ординатором, аспирантом, с 1965 г. работала ассистентом, с 1971-го – доцентом. В 1965 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние почек при сахарном диабете у детей».

Замечательный лектор, преподаватель, клиницист и ученый, она активно участвовала в разработке унифицированных программ по эндокринологии и диабетологии, тестовых заданий, ситуационных задач, компьютерной программы для оценки знаний курсантов. По результатам научных исследований было опубликовано свыше 160 научных работ, в том числе более 20 лекций и учебных пособий, методических рекомендаций, и девять монографий.

С 1970 г. на кафедре эндокринологии успешно трудилась Нонна Семеновна Казей (1931–1999). Начала ассистентом, в 1983 г. получила звание доцента. В 1970 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые вопросы распространения и клиники синдрома Клайнфельтера».

На лекциях и практических занятиях Н.С. Казей особое внимание уделяла диагностике и лечению хромосомной патологии, нарушениям половой системы, заболеваниям щитовидной железы, сахарному и сахарному диабету. По результатам научных исследований опубликовано свыше 30 научных работ, из них четыре монографии, 14 лекций, учебных пособий, методических рекомендаций.



Профессор Н.А. Шерешевский



Профессор Е.А. Васюкова



Профессор Э.П. Касаткина



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

Ассистент кафедры Вера Фоковна Шахновская читала лекции и вела практические занятия по эндокринной гинекологии, опубликовала 30 научных статей, включая три лекции.

Под руководством профессора Е.А. Васюковой на кафедре работали и педиатры, и эндокринологи, которые лечили взрослое население. При этом имелась возможность наблюдать и лечить пациентов с детских лет на протяжении всей жизни. Преподаватели кафедры проводили циклы усовершенствования по эндокринологии и для педиатров, и для эндокринологов, лечивших взрослое население, что обогащало знаниями преподавателей и врачей, а также способствовало осуществлению преемственности в наблюдении за пациентами с эндокринными заболеваниями. В преподавании использовались самые передовые методы обучения, в том числе учебное телевидение. В состав кафедры входила научная группа Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) с прекрасной гормональной лабораторией, которая позволяла проводить научные исследования эндокринных заболеваний на высочайшем научном уровне и разрабатывать новые методы диагностики и лечения различных эндокринных заболеваний.

Ученым кафедры принадлежит приоритет в подготовке методов ранней диагностики сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и других эндокринных заболеваний (профессор А.С. Аметов), в разработке классификации, методов диагностики и лечения нарушений полового развития (профессор Э.П. Касаткина, доцент Л.В. Кондратьева). Подготовлены и внедрены в практику усовершенствованные методы лечения болезни Иценко – Кушинга, акромегалии (профессор А.С. Аметов), гинекомастии (доцент Н.С. Казей), заболеваний щитовидной железы и эндокринной офтальмопатии (доцент Г.С. Зефирова).

При Е.А. Васюковой на кафедре были введены дерматоглифические методы исследования при эндокринных заболеваниях (доцент Н.С. Казей), детально изучена система свертывания крови при эндокринной патологии (доцент И.В. Писарская), проведено первое в нашей стране клиническое исследование нового гормона щитовидной железы – тиреокальцитонина, влияющего на фосфорно-кальциевый обмен (доцент И.И. Кочергина).

Научные исследования кафедры были тесно связаны с дальнейшим развитием клинической эндокринологии. Под руководством Е.А. Васюковой проводились широкие международные исследования, кафедра являлась кузницей не только отечественных научных кадров, но и специалистов высшей категории из других стран, в частности из Болгарии, Германии, Северной Кореи, Монголии, Доминиканской Республики, Боливии, Никарагуа, Венгрии, Польши.

Под началом Е.А. Васюковой кафедра эндокринологии стала базой Фармкомитета, которой доверяли



Доцент Г.С. Зефирова



Профессор А.С. Аметов

проведение клинических исследований по изучению и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов для лечения эндокринных заболеваний, разработанных ведущими учеными не только нашей, но и других стран, например Швейцарии, Венгрии, Франции, Дании, Германии, США. По результатам научных исследований кафедры регулярно проводились международные симпозиумы, посвященные актуальным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Возглавляя кафедру эндокринологии, профессор Е.А. Васюкова вела большую общественную, научную и лечебную работу. С 1952 по 1970 г. была главным редактором газеты «Медицинский работник». С 1960 г. – консультант 4-го Главного управления при Минздраве СССР. За большие заслуги перед страной награждена орденами Ленина, Октябрьской Революции, Дружбы народов, двумя орденами Трудового Красного Знамени, медалями Советского Союза. После смерти Е.А. Васюковой обязанности заведующих кафедрой исполняли профессор Э.П. Касаткина и доцент Г.С. Зефирова.

Профессор Эльвира Петровна КАСАТКИНА, ученица Е.А. Васюковой, руководила кафедрой эндокринологии в 1986 г. Она занималась проблемами детской эндокринологии. В 1990 г. организовала в институте и возглавила кафедру эндокринологии детского и подросткового возраста ЦОЛИУВ (РМАПО), где успешно работает и сегодня. Э.П. Касаткина первой предложила создать (и добилась этого!) новую медицинскую специальность – детскую эндокринологию. Эльвира Петровна – замечательный клиницист, талантливый и требовательный педагог, автор первой в нашей стране монографии «Сахарный диабет у детей и подростков», которая многократно переиздавалась и по сей день остается настольной книгой как для врачей, так и для пациентов с сахарным диабетом. Научные исследования в области нарушения полового развития, сахарного диабета, патологии щитовидной железы широко известны, внедрены в практику, легли в основу более 250 научных статей, учебных лекций, учебных пособий и методических рекомендаций.

Эндокринология



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

Доцент Галли Сергеевна ЗЕФИРОВА (1926–2004) исполняла обязанности заведующей кафедрой эндокринологии с 1986 по 1987 г. По окончании в 1948 г. Первого ордена Ленина медицинского института (1-й МОЛМИ) работала ординатором эндокринологического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, училась у корифеев медицинской науки профессора Б.Е. Вотчала, профессора Н.А. Шерешевского и др. С 1956 по 1995 г. Г.С. Зефирова была сотрудником кафедры эндокринологии ЦИУВ (РМАПО) и прошла путь от ассистента до доцента и заведующей кафедрой. В 1962 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Особенности клинического течения аддисоновой болезни», по материалам которой в 1963 г. была опубликована монография.

Блестящий клиницист Г.С. Зефирова превосходно владела методами клинической, лабораторной и функциональной диагностики, была прекрасным врачом, всегда с любовью и вниманием относилась к пациентам.

Обладая широчайшим научным кругозором, Г.С. Зефирова постоянно совершенствовалась, разрабатывала и внедряла в практику новые методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Среди них два изобретения – способ дифференциальной диагностики гипокортицизма (1982 г.) и способ диагностики диабета (1983 г.).

Доцент Г.С. Зефирова активно участвовала в научно-исследовательской работе, автор более 300 печатных работ, в том числе множества клинических лекций, учебных пособий и шести монографий. Среди них такие, как «Аддисонова болезнь» (1963 г.), «Сахарный диабет» (1964 г.); главы в руководстве для врачей «Клиническая эндокринология» (1991 г., 1-е и 2-е издания); «Заболевания щитовидной железы» (1999 г.); «Неотложные состояния эндокринно-метаболической природы» (2003 г.).

В 1995–2002 гг. работала эндокринологом-консультантом в отделении медицинской генетики ЦКБ МПС РФ – базовой клиники кафедры, была научным редактором журнала «Клиническая медицина».

На протяжении нескольких лет Г.С. Зефирова была членом Правления Всесоюзного, Всероссийского и Московского городского обществ эндокринологов. Являлась редактором Большой медицинской энциклопедии, ряда центральных медицинских журналов. Вместе с профессором А.С. Аметовым внесла большой вклад в издание журнала «Диабет. Образ жизни» для больных сахарным диабетом.

Галли Сергеевна неоднократно принимала участие в международных ежегодных конференциях Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) в странах Европы, во всероссийских съездах эндокринологов, в Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», в I Российском конгрессе диабетологов.

За 40 лет работы на кафедре эндокринологии Г.С. Зефирова обучила не одно поколение врачей-эндокринологов. Она была отличным воспитателем молодежи, постоянно занималась с ординаторами кафедры и больницы, подготовила целую плеяду кандидатов и докторов наук.

С 1988 г. по настоящее время – в течение 25 лет – кафедрой эндокринологии и диабетологии руководит профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ – ученик и последователь Екатерины Алексеевны Васюковой. А.С. Аметов вырос и сформировался как ученый в ЦОЛИУВ.

По окончании аспирантуры на кафедре эндокринологии успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гормон роста и тиреоидные гормоны при акромегалии», а в 1980 г. – докторскую. С 1980 г. он доктор медицинских наук по специальностям «эндокринология» и «радиология», а в 1983 г. ему присвоено ученое звание профессора.

Основные научные исследования в эти годы профессор А.С. Аметов посвятил изучению функциональных взаимоотношений между гормонами при болезни Иценко – Кушинга, акромегалии и диффузном токсическом зобе. На основании установленных физиологических закономерностей он разработал комплексную программу и алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний системы «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников»: первичного и вторичного гиперкортицизма, первичного и вторичного гиперальдостеронизма, диффузного токсического зоба, а также первичного и вторичного гиперпаратиреоза.

Под руководством и при непосредственном участии профессора А.С. Аметова разработаны и созданы 23 набора для медицинского микроанализа белковых, стероидных и тиреоидных гормонов. Разработана методология медицинского использования радиоиммунологического определения кортизола, прогестерона, инсулина, тироксина, эстриола, эстрадиола и ферритина. Разработана и внедрена в практику здравоохранения унифицированная программа клинических и лабораторных испытаний радиоиммунологических наборов.

А.С. Аметов – автор 14 изобретений и патентов, в том числе пяти международных, лауреат Государственной премии БССР за разработку и внедрение радиоиммунологических наборов для определения ряда гормонов и онкомаркеров.

Главные научные исследования последних лет направлены на изучение патогенеза и лечение сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, артериальной гипертензии при сахарном диабете, обоснование патогенетических методов терапии и профилактики.

Профессор А.С. Аметов фактически основал в нашей стране новую медицинскую специальность – диабетологию.

эндокринология



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

В 1991 г. А.С. Аметов создал Центр Всемирной организации здравоохранения по обучению и информатике в области диабета и стал его первым и единственным директором.

В 1991 г. была разработана Международная программа «Диабет». В рамках этой программы функционирует созданная профессором А.С. Аметовым сеть учебно-консультативных центров по сахарному диабету в 37 городах России и СНГ, успешно издаются три журнала.

С 1991 г. выходит в свет журнал «Диабет. Образ жизни», который занимает 1-е место в рейтинге журналов для больных диабетом. Издание пользуется популярностью не только среди больных сахарным диабетом, но и среди врачей-эндокринологов. С 1995 г. на кафедре выпускается международный журнал для врачей «Диабетогрфия». В нем публикуются передовые статьи отечественных и зарубежных ученых, разбираются клинические случаи и ситуационные задачи. С 2012 г. выходит новый журнал «Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение» для непрерывного медицинского образования врачей.

Профессор А.С. Аметов ведет огромную научную, научно-педагогическую и общественную деятельность. Он автор более 750 печатных работ, из которых свыше 75 зарубежных, ряда монографий, более 50 учебных лекций, учебных пособий и методических рекомендаций (большинство утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации).

Под руководством профессора А.С. Аметова защищены 122 диссертации, из них 112 кандидатских и десять докторских. Докторская диссертация воспитанницы кафедры профессора Т.Ю. Демидовой посвящена одной из важнейших проблем современной эндокринологии – многофакторному управлению метаболическими и сосудистыми нарушениями при сахарном диабете 2 типа в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией (2005 г.).

А.С. Аметов ведет огромную общественную, научную и лечебную работу. Является председателем специализированного Совета РМАПО (Д 208.071.05), президентом Международной программы «Диабет», членом Президиума Всероссийского общества эндокринологов, Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), главным редактором трех международных журналов («Эндокринология», «Диабетогрфия» и «Диабет. Образ жизни»), членом редколлегии и редсоветов журналов «Остеопороз и остеопатия», Consilium Medicum, «Сахарный диабет», «Клиническая тиреология», «Русский медицинский журнал», «Ожирение и метаболический синдром».

В 1992 г. в рамках Международной программы «Диабет» был создан Центр «Диабетическая стопа», возглавляемый воспитанницей кафедры эндокринологии Ириной Владимировной Гурьевой. По окончании

1-го МОЛГМИ им. И.М. Сеченова И.В. Гурьева обучалась в клинической ординатуре на кафедре эндокринологии, в 1988 г. под руководством доцента Г.С. Зефириной защитила кандидатскую диссертацию, в 2001 г. – докторскую диссертацию на тему «Синдром диабетической стопы: клинико-диагностические аспекты, медико-социальная экспертиза, реабилитация и организация междисциплинарной помощи» (научный консультант – профессор А.С. Аметов).

Центр «Диабетическая стопа» работает на базе Центрального института экспертизы трудоспособности инвалидов (ныне – Федеральное бюро медико-социальной экспертизы (ФБ МСЭ) Министерства труда и социальной защиты России). С момента организации центра работа по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы ведется на самом высоком уровне, так как директор центра профессор И.В. Гурьева прошла обучение в ряде зарубежных клиник: в университетской клинике Женевы и Королевской клинике Манчестера по подготовке оказания помощи больным с диабетической стопой; университете штата Вирджиния по реабилитационной диагностике и техническим средствам реабилитации инвалидов.

За прошедшие 20 лет сотрудники Центра «Диабетическая стопа» участвовали в разработке основ профилактической, лечебной и реабилитационной помощи больным с синдромом диабетической стопы в России.

С 1996 г. И.В. Гурьева работает на кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО доцентом, с 2003 г. – профессором. Разработала и подготовила новый лекционный цикл по проблемам сахарного диабета и его поздних осложнений, синдрому диабетической стопы, по вопросам медико-социальной экспертизы. Проводит с курсантами и ординаторами практические семинары. Активно выступает с лекциями на российских и международных конференциях и конгрессах.

Педагогическую работу профессор И.В. Гурьева сочетает с научными исследованиями, имеет более 140 научных работ; под ее руководством защищены семь кандидатских диссертаций; является членом Комитета Рабочей группы Европейской ассоциации по изучению диабета, членом Группы международных экспертов по диабетической стопе (Консультативная секция Международной диабетической федерации), членом Совета Европейской ассоциации по изучению диабета.

Основная задача кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России – последипломное обучение и повышение квалификации врачей.

За длительную историю кафедры разработаны цели и задачи непрерывного медицинского образования по эндокринологии и диабетологии. Первый этап обучения для получения специальности эндокринолога по окончании медицинского универ-

Эндокринология

80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии
ГБОУ ДПО РМАПО

ситета – обучение в интернатуре или ординатуре по эндокринологии. Чтобы получить специальность эндокринолога после работы по другой медицинской специальности, необходимо пройти первичную подготовку по эндокринологии. Окончив подготовку и сдав сертификационный экзамен, врач получает сертификат специалиста-эндокринолога и может работать врачом-эндокринологом в поликлинике или стационаре.

Специальность диабетолога можно получить только при наличии сертификата эндокринолога.

Первичная подготовка осуществляется как при помощи общепризнанных мероприятий – лекций, практических занятий и семинаров, так и путем непосредственной работы под руководством сотрудников кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО и врачей базовых отделений. Исходя из конкретных ситуаций – реальных больных – в процессе занятий разбираются различные модели и прогнозируются варианты развития того или иного заболевания у определенного пациента. Кроме того, обучающиеся осуществляют курацию пациента начиная с момента поступления в стационар и заканчивая выпиской, то есть проходят все этапы – планирование обследования, постановка диагноза, подбор терапии, осуществление мониторинга состояния пациента, разработка рекомендаций дальнейшего лечения после выписки и т.д. Немаловажен тот факт, что большинство врачей, прошедших первичную подготовку на кафедре, остаются верными своей альма-матер, испытывают потребность в продолжении обучения и многократно возвращаются на кафедру для дальнейшего совершенствования знаний, умений и навыков в рамках циклов усовершенствования, в клиническую ординатуру по эндокринологии, в очную или заочную аспирантуру. Ежегодно на кафедре эндокринологии и диабетологии обучаются 20–30 преподавателей медицинских университетов и 350–400 практических врачей на циклах усовершенствования, более 30 ординаторов и аспирантов.

Подготовка специалистов-эндокринологов проводится по разработанной сотрудниками кафедры унифицированной программе по эндокринологии и включает в себя следующие разделы:

- основы социальной гигиены и организации лечебно-профилактической службы по эндокринологии и диабетологии;
- теоретические основы эндокринологии и диабетологии;
- методы исследования эндокринных желез в клинике;
- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
- патология надпочечников;
- заболевания островкового аппарата поджелудочной железы;
- заболевания щитовидной железы;
- заболевания околощитовидных желез;

- ожирение;
- эндокринные аспекты патологии половых желез;
- эндокринные синдромы, обусловленные патологией эпифиза;
- оценка иммунного статуса при эндокринных заболеваниях;
- эндокринные аспекты патологии костной ткани.

Диабетологов готовят по разработанной кафедрой унифицированной программе по диабетологии.

Продолжение непрерывного медицинского образования подразумевает регулярное (не реже одного раза в пять лет) повышение квалификации врачей эндокринологов или диабетологов со сдачей сертификационного экзамена и подтверждением сертификата специалиста эндокринолога или диабетолога.

Чтобы получить или подтвердить категорию врача первой, второй или высшей квалификации по специальности «эндокринология» или «диабетология», врач должен сдать квалификационный экзамен. Непрерывная система образования позволяет врачу-специалисту, будь то эндокринолог или диабетолог, постоянно получать новые знания и применять в работе современные методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

Общее усовершенствование врачей эндокринологов и диабетологов осуществляется посредством обучения на циклах общего и тематического усовершенствования продолжительностью от двух недель до месяца (72 и 144 часа). Знания эндокринологии необходимы и врачам общей практики – терапевтам, семейным врачам, геронтологам, неврологам, акушерам-гинекологам, травматологам и др. Для них предусмотрены циклы тематического усовершенствования по различным разделам эндокринологии.

При проведении циклов тематического усовершенствования особое внимание уделяется ранней диагностике, профилактике и вопросам реабилитации и долечивания пациентов с различными эндокринными заболеваниями при отсутствии специалиста-эндокринолога.

В связи с тем что в последнее время наблюдается неуклонный рост количества пациентов с сахарным диабетом, прежде всего 2 типа, патологией щитовидной железы, особенно с узловыми образованиями, а также отмечается синтропия многих соматических заболеваний – ишемической болезни сердца, стенокардии, артериальной гипертонии, атеросклероза и др. – с эндокринными нарушениями, на наш взгляд, обязательным условием успешной медицинской практики специалистов различных медицинских направлений является знание основ эндокринологии.

Традиционно в программу усовершенствования входят такие мероприятия, как лекции, практические занятия, семинары и клинические разборы. Процесс обучения включает в себя просмотр и обсуждение учебных фильмов, работу с компьютерными про-

эндокринология



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

граммами, решение ситуационных задач. Внедряются симуляционные практические занятия, позволяющие имитировать ряд клинических ситуаций для отработки практических навыков.

Уровень подготовки врачей оценивается на каждом этапе обучения, на первом занятии – при помощи вводного тестового контроля с последующим обсуждением вопросов, вызывающих наибольшие затруднения при ответах. Это помогает в дальнейшем на лекциях и практических занятиях уделить больше внимания конкретным вопросам. Изучение каждого раздела унифицированной программы завершается рубежным тестовым контролем. Итоговый контроль знаний совмещается с сертификационным экзаменом, при успешной сдаче которого врачи эндокринологи и диабетологи, имеющие необходимый пакет документов и стаж работы, получают или продлевают уже имеющийся сертификат специалиста эндокринолога или диабетолога. Итоговый и/или сертификационный экзамен состоит из двух этапов. Первый предполагает ответ курсантов на вопросы одного из вариантов тестового контроля (состоящего из 100 вопросов и оцениваемого по стандартной шкале), второй – устный ответ на вопросы билета.

Для оценки знаний врачей-диабетологов в 2012 г. сотрудники кафедры под руководством профессора А.С. Аметова разработали квалификационный тест по диабетологии, содержащий 700 тестовых заданий и ситуационных задач различной степени сложности для проведения сертификационного экзамена на ЭВМ.

Неуслышанный интерес к проблемам эндокринологии и диабетологии подтверждается и постоянным перевыполнением плана по набору курсантов на циклы. План набора – от 32 до 35 курсантов. На каждом цикле зачисляется до 10% дополнительных курсантов на бюджетной или хозрасчетной основе.

Ежегодно на кафедре проводятся циклы для профессорско-преподавательского состава медицинских институтов и университетов.

Важным направлением учебной работы является обучение врачей на местах, то есть проведение выездных циклов. Это позволяет охватить больший контингент обучаемых курсантов, сэкономить бюджетные средства краевым и/или областным отделам здравоохранения. Ежегодно сотрудники кафедры эндокринологии и диабетологии осуществляют два-три выездных цикла в регионы Российской Федерации.

В ряде случаев проводятся совместные циклы усовершенствования с базовыми медицинскими вузами. Следует отметить и то, что среди курсантов, не только первичных, но и постоянно повышающих уровень знаний, есть специалисты из стран ближнего зарубежья – Казахстана, Узбекистана, Белоруссии, Армении, Украины и др.

На кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО осуществляется подготовка научных кадров в клини-

ческой ординатуре, аспирантуре и докторантуре. Аспиранты и докторанты кафедры активно участвуют в научно-исследовательской и преподавательской деятельности кафедры эндокринологии и диабетологии. В настоящее время на кафедре эндокринологии и диабетологии ведется активная научно-исследовательская работа. Сотрудники кафедры принимают участие в отраслевой научно-исследовательской программе «Последипломное образование медицинских кадров». Кроме того, осуществляется работа по двум инициативным программам:

1. Оптимизация диагностики и терапии заболеваний щитовидной железы (основные цели и задачи – анализ клинико-морфологических и лабораторных показателей при заболеваниях щитовидной железы и разработка методов лечения пациентов данных групп с использованием различных современных медикаментозных средств).

2. Разработка новых подходов к диагностике и терапии сахарного диабета, метаболического синдрома и их осложнений (основные цели и задачи – разработка алгоритмов диагностики и оптимальной терапевтической тактики ведения пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, а также лечение их осложнений).

На кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО проводятся международные исследования совместно с США, Францией, Германией и др. Кафедра эндокринологии и диабетологии является базой Фармкомитета. В связи с этим проводятся клинические исследования по изучению эффективности и безопасности, а также внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов для лечения эндокринных заболеваний, разработанных ведущими учеными России и других стран.

Результаты и достижения современной эндокринологии и диабетологии находят отражение и в преподавательской деятельности сотрудников кафедры. Результаты, полученные методами доказательной медицины, сразу включаются в лекционный материал или обсуждаются на семинарах и практических занятиях. Концептуальной основой академической работы кафедры эндокринологии и диабетологии стало непрерывное и постоянное внедрение в клиническую практику и учебный процесс новейших научных разработок.

По результатам научных исследований сотрудники кафедры регулярно участвуют в международных симпозиумах и конференциях, выступают с докладами, посвященными актуальным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Ежегодно кафедра эндокринологии принимает активное участие в работе Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Результаты научной работы кафедры постоянно публикуются в отечественных и зарубежных научных медицинских периодических изданиях, монографиях, учебных

Эндокринология



80 лет кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО

пособиях, сборниках тезисов, в виде учебных лекций, методических рекомендаций и т.д.

Помимо этого в базовых клиниках – эндокринологических отделениях Научного клинического центра ОАО «РЖД», Центральной клинической больницы № 1 ОАО «РЖД» и Центральной клинической больницы гражданской авиации – созданы и активно работают школы для больных сахарным диабетом и школы для больных ожирением. Занятия проводят сотрудники кафедры, врачи базовых отделений, а также ординаторы и аспиранты, обучающиеся на кафедре. Все пациенты с сахарным диабетом, находящиеся на стационарном лечении в базовых отделениях, обязательно проходят обучение в школе для больных сахарным диабетом. В многочисленных исследованиях было доказано, что для достижения наилучшей компенсации сахарного диабета недостаточно правильных назначений лечащего врача. Очень важны мотивация и знания самого пациента, поскольку на 95% успех лечения зависит от его участия в этом процессе. Именно поэтому в программы циклов усовершенствования врачей эндокринологов и диабетологов в обязательном порядке были введены занятия по обучению врачей методологии преподавания в специализированных школах для больных. Кафедра эндокринологии и диабетологии стала пионером в организации школ для больных, когда пациент мотивируется и активно привлекается к участию в лечении хронического заболевания. В настоящее время организуются школы для лечения больных гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и другими хроническими заболеваниями. Созданы школы для больных с постменопаузальным остеопорозом, тирошкола для больных с заболеваниями щитовидной железы и др.

Практика подтвердила состоятельность и высокую эффективность разработанной на кафедре эндокринологии и диабетологии модели триединства:

- следование историческим традициям;
- применение новейших технологий в обучении врачей;
- обучение пациентов.

Понимая важность и необходимость просветительской деятельности и обучения пациентов с различной эндокринной патологией, аспиранты и ученики кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, завершив обучение и придя на свои рабочие места, культивируют традиции кафедры.

Выдающиеся успехи кафедры эндокринологии и диабетологии тесно связаны с плодотворным сотрудничеством и многолетними партнерскими отношениями с клиническими базами. На протяжении многих лет (с 1965 г.) кафедра эндокринологии и диабетологии сотрудничает с железнодорожной медициной (куратор – профессор О.Ю. Атьков), используя в качестве клинических баз Центральную клиническую

больницу № 3 (в настоящее время Научный клинический центр ОАО «РЖД») и ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» (директор В.Ф. Пфафф, заведующая эндокринологическим отделением Л.А. Рогова, руководитель Центра эндокринологии ЦКБ № 1 воспитанница нашей кафедры, заслуженный врач РФ, к. м. н. Э.А. Войчик). С 1995 г. клинической базой кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО является Центральная клиническая больница гражданской авиации (главный врач профессор Н.Б. Забродина). На базе ее эндокринологического отделения, возглавляемого врачом высшей категории, к. м. н. М.Б. Хайкиной, ежегодно обучаются 15–20 ординаторов и аспирантов.

С момента основания и по сей день на кафедре эндокринологии поддерживается прекрасный микроклимат, теплые дружеские отношения между сотрудниками, все и всегда готовы прийти на помощь друг другу в трудную минуту.

В течение последних десяти лет кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО достигла высоких научных и производственных результатов:

- на циклах усовершенствования прошли обучение 3380 врачей, из них на бюджетной основе – 2940, на внебюджетной – 440;
- проведено 39 выездных циклов в различных городах Российской Федерации;
- производственный план подготовки врачей по эндокринологии и диабетологии ежегодно выполняется на 103,0–146,7%;
- разработаны 22 учебные программы послевузовской подготовки;
- обучено 149 клинических ординаторов;
- подготовлено и выпущено с защитой кандидатской диссертации 66 аспирантов;
- сейчас на кафедре обучаются 20 аспирантов и 28 клинических ординаторов.

За последние десять лет на кафедре провели 63 клинических исследования. На основании результатов научных исследований опубликовано 783 статьи в центральных и научно-популярных медицинских изданиях, в том числе 15 международных, издано четыре монографии, два учебника, пять руководств, одна типовая программа, четыре справочника.

Сотрудники кафедры ежегодно складывают о результатах научных исследований на форуме «Человек и лекарство», Всероссийском конгрессе эндокринологов, Московском форуме врачей-эндокринологов и др., а также участвуют в работе международных форумов Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Европейского общества эндокринологов (European Society of Endocrinology, ESE), Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и т.д. За последние десять лет сотрудники кафедры сделали 185 докладов на российских конгрессах и конференциях и 20 – на зарубежных форумах. 🌐

эндокринология

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ
Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов

VI Всероссийский диабетологический конгресс
**«Сахарный диабет в XXI веке –
время объединения усилий»**
19–22 мая 2013 г., Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий».

За прошедшее десятилетие конгресс стал престижным медицинским форумом, вносящим значительный вклад в развитие современной диабетологии, освещающим новейшие и самые перспективные достижения медицинской науки.

В работе конгресса примут участие более 1000 специалистов различного уровня – от руководителей министерств и ведомств, академиков и профессоров, менеджеров фармацевтических предприятий до начинающих практикующих врачей, молодых ученых, интернов и студентов медицинских и фармацевтических вузов. Активными его участниками являются представители разных областей медицины: эндокринологи, диабетологи, детские эндокринологи, кардиологи, нефрологи, гастроэнтерологи, хирурги, трансплантологи и врачи других смежных специальностей из всех регионов Российской Федерации и зарубежных стран.

Традиционно конгресс будет сопровождать выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, а также современных информационных технологий.

Широкое использование современных информационных технологий в работе конгресса – телеконференции, интерактивные лекции и видеотрансляции заседаний – будет способствовать решению одной из основных задач конгресса – доведению актуальной информации до максимального числа заинтересованных специалистов во всех регионах Российской Федерации.

Место проведения: здание Президиума Российской академии наук (г. Москва, Ленинский проспект, 32А).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

1. Эпидемиология и регистр сахарного диабета.
2. Генетика и протеомика сахарного диабета и его осложнений. Перспективы развития персонализированной медицины с использованием современных молекулярных технологий.
3. Инновационные технологии в лечении сахарного диабета.
4. Современная тактика диагностики и лечения осложнений сахарного диабета:
 - диабетическая ретинопатия;
 - диабетическая нефропатия;
 - сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения;
 - диабетическая нейропатия;
 - синдром диабетической стопы;
 - острые осложнения сахарного диабета.
5. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет и ожирение.
6. Сахарный диабет и артериальная гипертензия.
7. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
8. Сахарный диабет у детей и подростков.
9. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностическая и лечебная концепции.
10. Помповая инсулинотерапия.
11. Программы обучения больных сахарным диабетом.
12. Достижения интервенционной кардиологии.
13. Периоперационное ведение больных с сахарным диабетом.
14. Сахарный диабет и онкология.
15. Конкурс молодых ученых (до 35 лет).

В рамках конгресса организована секция «Молодые ученые» с конкурсом научных работ (к участию приглашаются авторы научных работ в возрасте до 35 лет)

КОНТАКТЫ ОРГКОМИТЕТА:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России, научно-организационный отдел

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Тел.: (499) 129-01-24, тел./факс: (499) 126-33-06

E-mail: post@endocrincentr.ru, официальный сайт: www.endocrincentr.ru



ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2 типа

Д. м. н., проф. А.С. АМЕТОВ

В статье подробно описан современный подход к лечению сахарного диабета (СД) 2 типа, основанный на алгоритме, предложенном в 2011 г. Международной диабетической федерацией (International Diabetes Federation, IDF).

Даны характеристики основных сахароснижающих препаратов с точки зрения эффективности и безопасности терапии, профилактики макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Сахарный диабет 2 типа – прогрессирующее заболевание, характеризующееся постоянным ухудшением гликемического контроля, причиной которого являются инсулинорезистентность и нарушение функции бета-клеток. Многочисленные исследования показывают, что во время установления диагноза СД 2 типа функция бета-клеток снижена на 50–70%! В течение первых 15 лет после установления диагноза скорость потери массы функционирующих клеток составляет 2–3% в год, а темп снижения функции через 3 года в среднем составляет уже 18% ежегодно.

Важно отметить, что контроль гликемии, основанный на определении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), позволяет прогнозировать риск развития инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений СД 2 типа.

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время в распоряжении врачей-клиницистов имеется достаточно широкий спектр лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии. Тем не менее в странах со средним и низким уровнем дохода на душу населения многие из лекарственных препаратов доступны ограниченно. Кроме того, для того чтобы фармакологическое лечение использовалось эффективно и безопасно, вне всякого сомнения, должны разрабатываться и внедряться руководства к действию – алгоритмы управления. В этой связи абсолютно справедливо звучит вопрос, помогают ли нам руководства в управлении СД 2 типа? Несомненный ответ «Да!», но во многом это зависит от качества руководства.

Алгоритмы лечения должны служить ориентирами при выборе путей, посредством которых сахароснижающие средства могут быть

использованы по отдельности или в составе комбинированного лечения. В своих глобальных рекомендациях по профилактике и лечению СД 2 типа, изданных в 2005 г., Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) определила выбор препаратов, но не сформулировала алгоритм лечения, главным образом, в связи с выраженными различиями между странами по наличию, доступности и стоимости препаратов. Однако в обновленных рекомендациях (2011 г.) приводится общий алгоритм, предназначенный для адаптации с целью использования в каждой конкретной стране (рис. 1).

Разработка алгоритмов управления СД 2 типа сложна по ряду причин. Основной проблемой является существенно ограниченная доказательная база по выбору конкретных вариантов лечения или комбинаций препаратов, что может быть проиллюстрировано следующим примером. Если не учитывать модификацию образа жизни, в настоящее время в нашем распоряжении имеются сахароснижающие препараты как минимум 7 терапевтических классов: метформин, производные сульфонилмочевины (включая глиниды), ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы

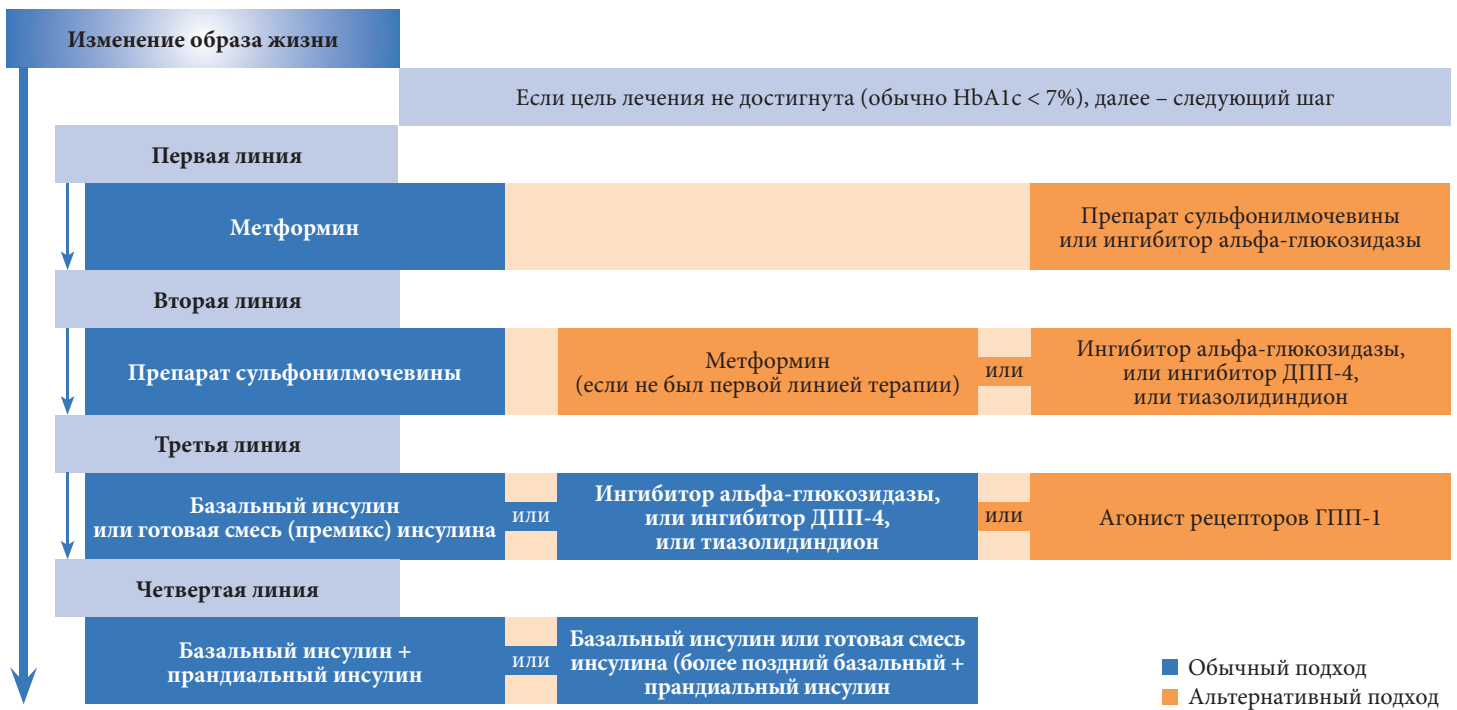


Рис. 1. Алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2 типа (IDF, 2011)

дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулин. Таким образом, существует 150 вариантов ($5 \times 6 \times 5$) тройной терапии и 600 вариантов ($5 \times 6 \times 5 \times 4$) терапии четырьмя препаратами, и это без учета сочетаний препаратов в рамках одного класса. Очевидно, что алгоритмы лечения не могут быть по-настоящему научно обоснованными, ввиду отсутствия сравнительных исследований для всех доступных комбинаций препаратов. Тем не менее можно разработать основанные на доказательствах консенсусные алгоритмы, но в таких случаях важен баланс имеющихся доказательств и согласованного мнения экспертов, чтобы избежать ошибок (некоторые уже допущены в отдельных алгоритмах). Необходимо подчеркнуть важность выбора целей терапии. Стоит ли назначать жесткие цели управления СД 2 типа? Сейчас уже известно, что снижение уровня гликированного гемоглобина до 7% уменьшает риск развития микрососудистых и невропатических осложнений сахарного диабета

и ассоциировано с долгосрочным снижением риска макрососудистых осложнений.

В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было продемонстрировано, что интенсивное лечение инсулином или препаратом сульфонилмочевины (ПСМ), по сравнению со стандартным лечением, предпочтительнее с точки зрения первичной профилактики у пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2 типа: более чем за 10 лет лечения отмечалось снижение на 25% риска развития микрососудистых конечных точек.

Сохраняющаяся неопределенность в отношении того, снижает ли интенсивный контроль гликемии риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, стала пусковым моментом для долгосрочных мегаисследований. В этих исследованиях сравнивали влияние интенсивной терапии и традиционного лечения на риск сосудистых осложнений СД у пациентов с установленным СД 2 типа и относительно высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: ADVANCE (Action in Diabetes

and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Исследование ACCORD было приостановлено на 18 месяцев раньше из-за возросшего риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов в группе, рандомизированной по жесткому гликемическому контролю (целевой уровень HbA1c менее 6,0%). В исследовании VADT, в котором пациенты были выделены в группу интенсивного гликемического контроля с целевым уровнем HbA1c 6%, не отмечалось значимого снижения риска развития ни конечной точки серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, застойная сердечная недостаточность, хирургические вмешательства на артериях, неоперабельная ишемическая болезнь сердца и ампутация вследствие ишемической гангрены), ни летальности после 5,6 лет наблюдений.

Только в исследовании ADVANCE, где применялся гликлазид модифи-



цированного высвобождения (МВ) (Диабетон МВ, Франция) и целевой уровень HbA1c равнялся 6,5% и менее, была получена тенденция к снижению макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой летальности. Именно эти данные стали причиной для продолжения наблюдения в исследовании ADVANCE ON, целью которого была оценка влияния интенсивного контроля гликемии на основные макрососудистые исходы в течение более длительного периода. Более того, результаты исследования ADVANCE послужили основанием для внесения дополнительных показаний в инструкцию по медицинскому применению Диабетона МВ, согласно которой этот препарат рекомендован в качестве средства профилактики осложнений СД, для снижения риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) осложнений у пациентов с СД 2 типа путем интенсивного контроля гликемии.

В этом исследовании снижение риска микрососудистых осложнений было обусловлено, прежде всего, значительным – на 21% – снижением частоты развития нефропатии, в том числе снижением на 30% встречаемости макроальбуминурии. Было отмечено также снижение на 9% риска развития микроальбуминурии. Более того, у пациентов с исходной альбуминурией в группе интенсивного лечения в 62% случаев отмечалось обратное развитие процесса, по крайней мере, на одной стадии (от микроальбуминурии к нормоальбуминурии, от макроальбуминурии к микроальбуминурии), с преимущественным достижением нормоальбуминурии [1]. По сравнению с традиционным гликемическим контролем, интенсивный контроль гликемии повышал вероятность регресса альбуминурии на 15%. Это очень важное открытие, так как альбуминурия является известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и ее прогрессирование приводит в итоге к терминальной почечной недостаточности.

Такие исследования, как ADVANCE, позволяют нам не только установить значение хорошего контроля гликемии, но и подчеркивают важность правильного выбора лекарственного препарата для улучшения исходов заболевания даже в пределах одной группы препаратов.

В алгоритме IDF на первом этапе лечения рекомендуются мероприятия по изменению образа жизни, что согласуется и с другими руководствами. Последующие изменения в тактике лечения рекомендуются производить, если через 3 месяца такой подход оказывается неэффективным в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина, а также плохо переносится или приводит к гипогликемии. На каждом последующем этапе в руководстве IDF рекомендуется как обычный, так и альтернативный подход. Необходимо оценивать изменения в ответ на добавление препарата или увеличение дозы, при этом неэффективные препараты должны быть отменены.

Метформин считается пероральным сахароснижающим препаратом первого ряда и обычно рекомендуется к назначению в отсутствие противопоказаний, таких, например, как почечная недостаточность. Обоснованием для этой рекомендации во многих руководствах является влияние метформина на массу тела, низкий риск гипогликемии и невысокая стоимость. Тем не менее часто отмечается непереносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта, а необходимость регулярного контроля функции почек может быть проблематичной для многих систем здравоохранения.

Что касается данных по долгосрочным исходам терапии метформином, они были получены лишь в одном, дополнительном исследовании UKPDS у людей с избыточной массой тела [2]. В группе метформина медиана уровня HbA1c была почти такой же, как и в группе интенсивного контроля с помощью ПСМ или инсулина. В группе с назначением метформина наблюдалось достоверно

более выраженное снижение частоты любой связанной с диабетом конечной точки, а также общей смертности. Говоря о других исходах, включая инфаркт миокарда и микрососудистые осложнения, достоверных различий по сравнению с группами интенсивного лечения не отмечалось. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что метформин способен уменьшить сердечно-сосудистый риск в большей степени, чем можно предполагать, исходя из величины снижения HbA1c. Однако недавно проведенный метаанализ рандомизированных клинических исследований с оценкой влияния метформина на сердечно-сосудистые события и смертность не подтвердил возможную пользу метформина в улучшении макрососудистых исходов [3].

В то же время в двух крупных рандомизированных исследованиях с оценкой конечных точек и участием многих тысяч пациентов было показано, что ПСМ уменьшают частоту микрососудистых осложнений [1, 4]. И, конечно, никакой другой класс пероральных гипогликемических средств не поддерживается столь хорошо данными исследований.

Таким образом, глобальной альтернативой метформину как препарату первого ряда являются производные сульфонилмочевины или ингибиторы альфа-глюкозидазы.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы используются и популярны в некоторых, особенно азиатских, странах [5]. Однако на фоне их применения часто возникают желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как метеоризм и диарея.

Производные сульфонилмочевины эффективны и широко используются во всем мире. Хотя ПСМ относят к одному классу препаратов, между ними имеются существенные различия. Это, в первую очередь, относится к особенностям строения молекулы действующего вещества и свойствам, связанным с этими особенностями. Так, например, гликлазид МВ имеет особое строение молекулы. Наличие аминокзобициклооктановой груп-



пы обуславливает его высокую аффинность, селективное и обратимое связывание с рецепторами бета-клеток поджелудочной железы. Для пациента это означает не только эффективность, но и низкий риск гипогликемии и практически абсолютную безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время простое снижение уровня гликированного гемоглобина уже не является сложной задачей. Врачей интересует качество достижения контроля гликемии, безопасность и дополнительные преимущества для пациента (отсутствие эпизодов гипогликемии, прибавки массы тела, предупреждение микро- и макрососудистых осложнений). Именно этим требованиям отвечают ПСМ второго поколения, в частности гликлазид МВ.

Рассматривая современные препараты этого класса через призму соотношения эффективности и безопасности, можно привести в качестве примера исследование GUIDE (Glucose control In type 2 diabetes: Diamicon modified release versus glimepiride), в котором при использовании эквивалентных дозировок гликлазида МВ (Диабетон МВ, Франция) и глимепирида (до 120 мг и до 6 мг соответственно) была отмечена сравнимая эффективность в отношении снижения уровня HbA1c. Но в то же время эпизоды гипогликемии на фоне применения гликлазида МВ отмечались в 2 раза реже [6].

При том что современная терапия СД 2 типа предполагает индивидуальный подход к каждому конкретному больному и требует точного подбора дозы, гликлазид МВ может быть рекомендован пациенту с любым уровнем HbA1c. Важен подбор корректной дозы и своевременное ее титрование, как это было наглядно продемонстрировано в исследовании ADVANCE: у пациентов с исходным уровнем HbA1c 7–8% снижение уровня HbA1c составило 0,9%, с исходным уровнем 8–9% – 1,7%, 9–10% – 2,6%, а при исходном уровне HbA1c более 10% – 4,3% (рис. 2).

Обращает на себя внимание, что 70% больных в группе интенсивного контроля в исследовании ADVANCE принимали гликлазид МВ в дозировке 120 мг/сутки. При этом количество эпизодов гипогликемии было в 7 раз меньше, чем в группе интенсивного контроля в исследовании ACCORD, и в 2 раза меньше, чем в исследовании UKPDS; кроме того, на фоне длительного применения гликлазида МВ не было отмечено прибавки массы тела [1].

Относительно эпизодов гипогликемии вызывает интерес ряд сравнительных исследований. Основной их задачей было оценить число эпизодов гипогликемии на фоне производных сульфонилмочевины и нового класса препаратов – ингибиторов ДПП-4. Было отмечено, что частота симптоматических гипогликемий при применении гликлазида МВ сравнима с частотой эпизодов гипогликемии на фоне терапии ингибитором ДПП-4 (рис. 3) [7, 8].

Если монотерапия не позволяет достичь целевого уровня гликемии, необходимо назначить второй препарат. Из множества вариантов в руководстве IDF рекомендуется добавить ПСМ в качестве стандартного подхода для пациентов, получающих метформин. Вместо ПСМ может быть добавлен ингибитор альфа-глюкозидазы, ингибитор ДПП-4 или тиазолидиндион. Если учитывать только данные по эффективности, выбор небольшой. Комбинированная терапия уменьшает уровень HbA1c в большей степени, чем монотерапия (разница примерно на 1%), при этом большинство комбинаций приводят к одинаковому снижению этого показателя [9]. Таким образом, основными факторами, определяющими выбор, являются доступность, стоимость препарата, а также, что важно и о чем мы уже подробнее образом говорили, дополнительные преимущества ПСМ (отсутствие гипогликемий, прибавки массы тела, предупреждение микро- и макрососудистых осложнений). Исходя из представленных выше данных

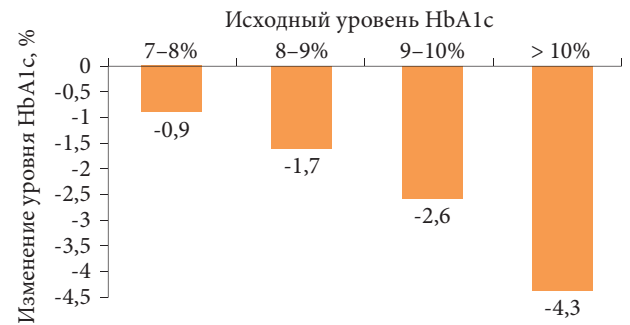


Рис. 2. Стратегия, основанная на применении гликлазида МВ 60 мг, позволяет снизить уровень HbA1c в соответствии с потребностями пациента

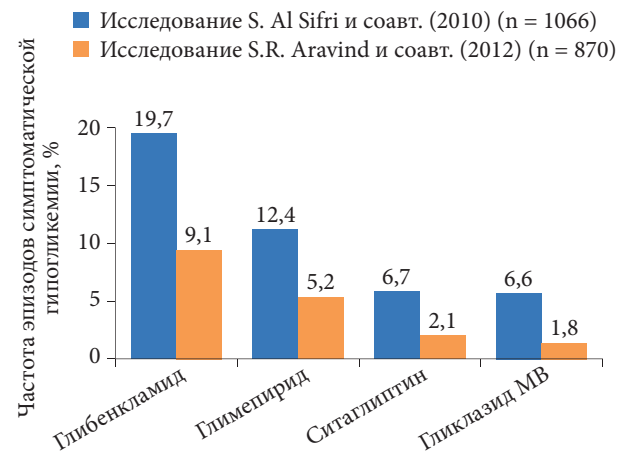


Рис. 3. Частота эпизодов симптоматической гипогликемии на фоне терапии гликлазидом МВ 60 мг не выше, чем при применении ингибиторов ДПП-4

по высокой эффективности и безопасности, а также способности снижать риск макрососудистых осложнений, наиболее логичным выбором в данной ситуации является добавление к метформину гликлазида МВ.

Если терапия как метформином, так и ПСМ сопровождается побочными эффектами либо противопоказана, следует рассмотреть другие варианты среди препаратов второго ряда.

Ингибиторы ДПП-4 восстанавливают уровни эндогенных инкретинов, а также глюкозозависимым образом восстанавливают уровни инсулина и глюкагона. Метаанализ R.E. Atogi и соавт. [10] показал, что по сравнению с плацебо ингибиторы ДПП-4 снизили уровень HbA1c примерно на 0,7% и были нейтраль-



ными в отношении гипогликемии и массы тела. В исследовании отмечался повышенный риск инфекций (назофарингит и инфекции мочевыводящих путей). Ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали эффективность при добавлении к метформину, ПСМ или комбинации метформина и ПСМ. Важно, что достаточно крупных исследований с оценкой долгосрочной эффективности и безопасности этих средств пока не проводилось. В настоящее время ингибиторы ДПП-4 изучаются в более длительных исследованиях с оценкой сердечно-сосудистых исходов.

Тиазолидиндионы (глитазоны) снижают уровень глюкозы крови при назначении в виде моно-, били или тройной терапии. Тем не менее их побочные эффекты и возрастающие опасения по поводу безопасности привели к снижению частоты использования этой группы препаратов. Наиболее частыми нежелательными эффектами являются прибавка массы тела и задержка жидкости в организме, что может привести к периферическому отеку и застойной сердечной недостаточности. Появляется все больше данных о том, что эти препараты могут повышать риск возникновения переломов, особенно у женщин [11]. Результаты некоторых метаанализов свидетельствуют о возрастании риска инфаркта миокарда при лечении росиглитазоном [12], хотя в исследовании RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in oral agent combination therapy for type 2 Diabetes – Оценка сердечно-сосудистых исходов при комбинированной пероральной терапии сахарного диабета 2 типа) этот эффект выявлен не был [13]. Некоторые регуляторные органы потребовали привести предупреждение об этом риске на этикетке препарата и добавили новые ограничения по его назначению. Росиглитазон отзывается с рынка в Великобритании по рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Evaluation Agency, ЕМЕА), которое решило, что выгоды этого пре-

парата больше не перевешивают потенциальные риски его применения. Терапия пиоглитазоном не сопровождалась увеличением сердечно-сосудистого риска, а в исследовании PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular eVents – Проспективное клиническое исследование влияния пиоглитазона на макрососудистые события) сообщалось об уменьшении риска некоторых исходов [14]. Однако недавно появились опасения по поводу повышения риска развития рака мочевого пузыря при лечении препаратом в течение более 1 года. На основании этих опасений Франция приостановила использование пиоглитазона, а Германия рекомендовала не начинать лечение пиоглитазоном у новых пациентов. Хотя тиазолидиндионы включены как возможный вариант терапии в алгоритм IDF, предпочтение отдается другим препаратам. Что касается их безопасности, IDF продолжит контролировать ситуацию, особенно в отношении любых последующих регуляторных ограничений.

Если контроль сахарного диабета на фоне комбинированной терапии еще остается неудовлетворительным и необходим третий препарат, стандартный подход, согласно алгоритму IDF, заключается в добавлении третьего перорального препарата либо переводе пациента на инсулинотерапию. Агонисты рецепторов ГПП-1 указываются только как препараты альтернативного подхода, в основном в связи с их высокой стоимостью.

В качестве третьего перорального препарата могут быть назначены ингибитор ДПП-4, ингибитор альфа-глюкозидазы или тиазолидиндион. Что касается инсулинов, можно добавить базальный инсулин 1 раз в день либо готовые смеси инсулинов (премикс) 2 раза в день, обычно в комбинации с пероральными противодиабетическими средствами. Дискуссии по поводу этих двух схем инсулинотерапии продолжаются, однако в недавно опубликованном систематическом обзоре от-

мечалось, что процент пациентов с достижением целевого уровня HbA1c < 7,0% при использовании этих схем был примерно одинаковым. При этом имелась значительная гетерогенность результатов исследования в отношении конечной дозы инсулина и применения пероральных препаратов; общая частота эпизодов гипогликемии также варьировала, хотя прибавка массы тела была меньше при лечении базальным инсулином [15]. Альтернативная возможность заключается в добавлении агониста рецепторов ГПП-1, который по сравнению с плацебо снизил уровень HbA1c на 1,0% и обеспечил умеренное и непрерывное снижение массы тела, а также отличался низкой частотой эпизодов гипогликемии, хотя и ассоциировался с частыми желудочно-кишечными побочными эффектами, особенно тошнотой и рвотой. В настоящее время проводятся исследования агонистов рецепторов ГПП-1 с оценкой их долгосрочной эффективности и безопасности [10].

Последний этап в алгоритме IDF заключается в переходе на инсулинотерапию в случае, если тройная пероральная терапия потерпела неудачу в достижении целевого контроля гликемии, либо усилении инсулинотерапии с помощью базального и прандиального инсулинов. В общем алгоритме лечения IDF принимаются во внимание различия между странами по наличию, доступности и стоимости препаратов. Этот алгоритм не является жестким предписанием, а сформулирован, скорее, с целью адаптации для локального применения в разных странах. Он будет непрерывно обновляться по мере появления новых данных, особенно результатов проводимых в настоящее время исследований с оценкой исходов.

В заключение следует особо подчеркнуть, что алгоритмы – это информация к клиническому размышлению, а управление СД 2 типа должно быть индивидуальным, «приталенным» для данного конкретного пациента. ☺

эндокринология

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии



ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PIRENAXIL AND DIAMICRON MV CONTROLLED RELEASE



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



на правах рекламы



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



ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

«Инкретины» в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность

Д. м. н., проф. А.С. АМЕТОВ, Н.К. КУЛИДЖАНЫН

Последние годы большое внимание уделяется сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом 2 типа. В статье обсуждаются современные представления о кардиопротекторных свойствах инкретинонаправленной терапии: фокус на ингибитор ДПП-4 – вилдаглиптин.

В Российской Федерации, как и во всем мире, отмечается прогрессирующий рост распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа. Достаточно тревожным является тот факт, что приблизительно у 75–80% пациентов с СД 2 типа причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2, 3].

Имеющиеся на сегодняшний день данные убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 2 типа риск как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений независимым образом ассоциирован с уровнем компенсации углеводного обмена. Более того, на основании большого объема данных, полученных при анализе мировых исследований, был сформулирован постулат о необходимости многофакторного

воздействия, включающего контроль гликемии, артериального давления, липидов плазмы крови, факторов коагуляции, с целью снижения развития сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с этим большое значение придается способам нормализации и поддержания гликемии с учетом возможных рисков развития гипогликемических эпизодов, прибавки массы тела, лекарственного взаимодействия и особенно – сердечно-сосудистой безопасности того или иного сахароснижающего препарата.

С поиском оптимальных средств контроля диабета связана активная разработка нового направления терапии СД 2 типа, основанного на гормонах желудочно-кишечного тракта – инкретинах, к которым относятся

агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Обладая рядом преимуществ (улучшение функции бета-клеток, физиологический механизм секреции инсулина «по потребности» с низким риском гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, способность контролировать массу тела), они заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД 2 типа [4].

В настоящее время установлены гликемические и негликемические эффекты ГПП-1. Механизм действия ГПП-1 опосредован через рецепторы, экспрессируемые не только в бета-клетках поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, но и в нервной системе, сердце, гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках и макрофагах [5, 6, 7]. В этой связи большой интерес представляют данные о влиянии инкретинов на сердечно-сосудистую систему.

Помимо косвенного влияния ГПП-1 на течение сердечно-сосудистых заболеваний за счет



снижения уровня гликемии, накапливаются данные фундаментальных и клинических исследований о глюкозозависимом влиянии ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему [8].

По данным экспериментальных исследований, дефицит инкретина сопровождается увеличением объема левого желудочка и толщины его стенок, развитием диастолической дисфункции [5, 9]. И наоборот, применение ГПП-1 или агонистов ГПП-1 способствует улучшению сократительной функции миокарда [10, 11]. На моделях животных с ишемией миокарда была продемонстрирована способность ГПП-1 уменьшать зону инфаркта до 40–50% [14, 15]. У крыс и собак с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (в том числе в сочетании с ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертонией и дилатационной кардиомиопатией) введение ГПП-1 значительно улучшало систолическую и диастолическую функцию миокарда, повышало чувствительность к инсулину и утилизацию глюкозы [14, 15]. Назначение мышам с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом как нативного ГПП-1, так и его миметика сопровождалось улучшением функции эндотелия [16]. А у крыс с сердечной недостаточностью применение ГПП-1 приводило к значительному увеличению сердечного выброса за счет периферической вазодилатации [15]. Помимо влияния на миокард и эндотелиальные клетки, ГПП-1 может также оказывать влияние на атеросклероз путем прямого воздействия на моноциты или макрофаги. По данным ряда авторов, было показано, что введение эндогенного ГПП-1 подавляет продукцию моноцитов и их адгезию к сосудистым эндотелиальным клеткам, проникновение моноцитов/макрофагов через сосудистую стенку, трансформацию макрофагов и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, уменьшает гиперплазию интимы поврежденных сосудов [17, 18].

Важно отметить, что аналогичные результаты наблюдались и в клинической практике. В небольшом исследовании у пациентов преимущественно без СД 2 типа с острым инфарктом миокарда, перенесших баллонную ангиопластику коронарных артерий со стентированием, сравнивали краткосрочное в/в введение ГПП-1 в течение 72 часов ($n = 11$) со стандартной терапией у аналогичных пациентов ($n = 10$). Исследователи продемонстрировали, что введение ГПП-1 способствовало значительному улучшению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (на 11%) и снижению индекса локальной сократимости (на 21%) по сравнению с группой контроля [10]. А применение аналога ГПП-1 эксенатида у пациентов с острым инфарктом миокарда (с СД 2 типа и без него) в условиях реперфузии способствовало уменьшению окончательного размера зоны инфаркта через 3 месяца наблюдения, при этом не было отмечено изменения гемодинамических параметров [19]. По данным других исследователей, при проведении нагрузочной пробы (проба с добутиамином) экзогенное введение ГПП-1 (1,2 пмоль/кг/мин) ($n = 14$) [20] сопровождалось улучшением сократимости левого желудочка за счет влияния на метаболизм «оглушенного миокарда», а у пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство ($n = 20$), инфузия ГПП-1 (1,2 пмоль/кг/мин) улучшала восстановление диастолической и систолической функции левого желудочка после окклюзии коронарной артерии баллоном [21]. Наоборот, в другом исследовании, включавшем аналогичное количество пациентов с сохранной сократительной функцией левого желудочка, перенесших аортокоронарное шунтирование, было продемонстрировано, что инфузия ГПП-1 в течение 12 часов до и 36 часов после операции сопровождалась только улучшением гликемического контроля, снижая потребность в высоких дозах инсулина [22].

В проспективном рандомизированном исследовании 172 пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST было выполнено чрескожное коронарное вмешательство; этих пациентов рандомизировали в две группы в зависимости от терапии: плацебо или в/в введение эксенатида в течение 15 минут до и 6 часов после манипуляции. Через 3 месяца в группе эксенатида, в отличие от контрольной группы, отмечалось уменьшение площади поврежденного миокарда, при этом ФВ ЛЖ достоверно не изменилась [19].

У пациентов с СД 2 типа в сочетании с ХСН при краткосрочном введении ГПП-1 в течение 3 дней наметилась тенденция к улучшению как систолической, так и диастолической функции миокарда, хотя эти изменения не достигли статистической значимости [23]. А длительное применение (5 недель) ГПП-1 у больных ХСН III и IV ФК (по NYHA) как с СД 2 типа, так и без него способствовало значимому повышению ФВ ЛЖ, потребности миокарда в кислороде и функциональному состоянию миокарда, а также сопровождалось улучшением качества жизни пациентов по данным Миннесотского опросника для больных хронической сердечной недостаточностью (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life, MNQOL), причем данные эффекты не наблюдались у пациентов с сохранной сократительной функцией миокарда [11]. Авторы пришли к выводу о том, что постоянная инфузия ГПП-1 значительно улучшает функцию левого желудочка, функциональный статус и качество жизни пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. ГПП-1, вероятно, оказывает кардиальные физиологические эффекты, механизм действия которых еще предстоит изучить.

Точные механизмы, лежащие в основе влияния ГПП-1 на сердечную мышцу в условиях ишемии, до сих пор не установлены. Тем не менее ряд экспериментальных исследований показал, что

эндокринология



эти механизмы не зависят от метаболизма глюкозы и могут быть опосредованы через активацию цГМФ/цАМФ (циклический гуанозинмонофосфат / циклический аденозинмонофосфат)-зависимых путей и различных прокиназ [5, 13, 24, 25]. Также предполагается, что ГПП-1 может положительно влиять на апоптоз кардиомиоцитов, окислительный стресс и эндогенные антиоксидантные защитные механизмы, при этом оказывая благоприятное воздействие в отношении ишемизированного миокарда [5, 33, 24, 25]. В недавних работах было продемонстрировано, что «неактивный» метаболит ГПП-1 (9–36) может оказывать такой же эффект, как и нативный ГПП-1 [26], дополнительно подтверждая предположение о том, что метаболитически неактивные формы ГПП-1 могут играть активную роль в защите сердечно-сосудистой системы.

Известно, что эндотелиальная дисфункция с последующим воспалением и выработкой цитокинов лежит в основе развития атеросклероза, главного субстрата сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому возможность тормозить процесс атеросклероза на начальных стадиях с помощью ГПП-1 представляется интересным направлением. Рецепторы к ГПП-1 присутствуют в сосудистой стенке, и в экспериментальных работах было продемонстрировано, что ГПП-1 обладает прямым дозозависимым сосудорасширяющим эффектом у крыс в легочной, бедренной артериях и мезентериальных сосудах. Обсуждая возможные механизмы влияния ГПП-1 на сосудистую стенку, исследователи продемонстрирова-

ли, что ГПП-1 способствует фосфорилированию эндотелиальной синтазы оксида азота и потенцированию его действия, сопровождающемуся увеличением продукции оксида азота [15].

Данный аспект изучался в нескольких работах в условиях клинической практики. В рандомизированном исследовании J. Koska и соавт., оценивая функцию эндотелия у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и с впервые выявленным СД 2 типа [27], показали, что использование даже одной дозы эксенатида приводило к значительному улучшению функции эндотелия в постпрандиальном периоде по сравнению с плацебо. По данным другой работы, во время проведения глюкозолерантного теста инфузия ГПП-1 в низких дозах (0,4 ммоль/кг/мин) способствовала вазодилатации сосудов у пациентов как с СД 2 типа ($n = 16$), так и без него ($n = 12$) за счет уменьшения уровня маркеров окислительного стресса [28]. Аналогичные результаты были получены в других наблюдениях, в которых болюсное введение ГПП-1 приводило к эндотелийзависимой дилатации артерий предплечья у здоровых добровольцев [29] и у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Обсуждая возможные механизмы влияния ГПП-1 на сосудистую стенку, одни исследователи считают, что сосудорасширяющее действие ГПП-1 опосредовано активацией рецепторов ГПП-1 [30] и выработкой оксида азота [5, 4, 31, 32], тогда как другие указывают, что эти эффекты могут проявляться через другие пути, такие как активация каналов $K_{\text{АТФ}}$ и цАМФ [33, 30]. Тем не менее недавно сообщалось о том, что и активный ГПП-1 (9–39), и метаболитически неактивный ГПП-1 (9–36) сами по себе способны вызывать расширение сосудов [5, 33].

Кроме этого, при применении инкретинонаправленной терапии в клинической практике имеются убедительные данные об их влиянии в большей степени на уровень

систолического артериального давления (САД), чем на диастолическое артериальное давление (ДАД) [34, 35]. В ретроспективном метаанализе шести исследований эксенатид вызывал снижение САД на 2–4 мм рт. ст. по сравнению с плацебо или инсулинотерапией [36, 35]. В данном метаанализе снижение САД было наиболее выраженным по амплитуде у пациентов с исходно высокими показателями артериального давления (АД), а у пациентов с исходно нормальным уровнем АД не отмечалось достоверных изменений. Аналогичные результаты были получены при применении лираглутида: САД снижалось на 2–3 мм рт. ст. по сравнению с глимепиридом [37, 34]. В подгруппе эксенатида также отмечалась слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем САД и потерей веса [35]. Таким образом, дальнейшее изучение данного аспекта поможет выявить точные механизмы, лежащие в основе влияния ГПП-1 на артериальное давление. В настоящее время предполагается, что эффективное снижение АД у больных СД 2 типа может быть обусловлено сосудорасширяющим [5] и натрийуретическим действием ГПП-1 [38]. Тем не менее влияние ГПП-1 и/или агонистов ГПП-1 на уровень АД еще предстоит тщательно изучить, так как до сих пор появляются противоречивые данные [36, 35].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 являются еще одним вариантом инкретинонаправленной терапии СД 2 типа, их основное действие направлено на увеличение длительности действия эндогенных инкретинов (ГПП-1), то есть на мобилизацию собственных резервов организма для борьбы с гипергликемией. Одним из наиболее часто назначаемых ингибиторов ДПП-4 является вилдаглиптин (препарат Галвус, «Новартис», Швейцария) и его фиксированная комбинация с метформинном – ГалвусМет. Зная о кардиопротекторных свойствах ГПП-1 у больных СД 2 типа, в настоящее время мы гораздо

Одним из наиболее часто назначаемых ингибиторов ДПП-4 является вилдаглиптин (препарат Галвус, «Новартис», Швейцария) и его фиксированная комбинация с метформинном – ГалвусМет.



меньше знаем о возможных сердечно-сосудистых эффектах ингибиторов ДПП-4, поэтому возникает вопрос: может ли фармакологическое ингибирование фермента ДПП-4 способствовать реализации положительного влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему? Необходимо отметить, что в доклинических исследованиях по выявлению плейотропных свойств, как правило, используются супрафизиологические дозы ГПП-1, а ингибиторы ДПП-4 только способствуют повышению уровня эндогенного инкретина, который может и не оказывать соответствующего воздействия.

Однако при изучении влияния на факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия и дислипидемия, данные экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали косвенные признаки положительных эффектов ингибиторов ДПП-4 [39].

В небольшой пилотной работе исследователи показали, что 4-недельное применение вилдаглиптина способствует улучшению эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных с СД 2 типа опосредованно через действие эндогенного ГПП-1; этот эффект не коррелировал с уровнем гликемии и инсулина [40]. Кроме того, в работе наблюдалось незначительное снижение САД и ДАД при повышении частоты сердечных сокращений (ЧСС), однако эти изменения не достигали статистической значимости и были объяснены сосудорасширяющим эффектом и изменениями в активности симпатической нервной системы. В одном 24-недельном исследовании, в котором оценивали влияние вилдаглиптина в комбинации с метформином на АД, было выявлено незначительное снижение САД на 2 мм рт. ст. (против 0,2 мм рт. ст. в группе плацебо) [41].

К важным эффектам ингибиторов ДПП-4 также можно отнести благоприятное влияние на липидный обмен, в частности, на постпрандиальный уровень триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой

(ЛПНП) и высокой плотности [42, 43, 44, 45]. Однако эти изменения нельзя рассматривать изолированно от общего действия ингибиторов ДПП-4, и очевидно, что должны быть проведены дополнительные работы по подтверждению влияния инкретиномиметиков на основные факторы риска ССЗ. Несмотря на данные многочисленных мировых исследований и большой клинический опыт применения нового класса препаратов, перед клиницистами встает вопрос о целесообразности применения ингибиторов ДПП-4 у пациентов с ИБС и, особенно, у больных, перенесших инфаркт миокарда. В настоящее время данный аспект терапии находится под пристальным вниманием и активно изучается, но имеющиеся данные противоречивы. Так, при экспериментально вызванном инфаркте миокарда у крыс применение вилдаглиптина в течение 3 недель не приводило к улучшению сократительной функции миокарда и не влияло на размер кардиомиоцита и плотность капилляров после перенесенного инфаркта миокарда [46].

Представим данные работы, выполненной на кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования. Основной целью исследования явилось изучение влияния 24-недельной терапии вилдаглиптином на сократительную функцию миокарда и его перфузию у больных СД 2 типа в сочетании с ИБС [47]. В исследование вошли 60 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы в зависимости от выбранной сахароснижающей терапии: пациенты группы 1 получали вилдаглиптин ($n = 20$), группы 2 – комбинацию «вилдаглиптин + метформин» ($n = 20$), группы 3 – только метформин ($n = 20$). Было показано, что на фоне достижения гликемического контроля назначение вилдаглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином способствовало уменьшению продолжительности эпизодов болевой и безболевой

ишемии миокарда, повышению толерантности к физической нагрузке и ее пороговой мощности за счет улучшения энергометаболизма кардиомиоцитов. По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с изотопом технеция, вилдаглиптин не приводил к ухудшению перфузии миокарда, и в отсутствие трансмуральных рубцовых изменений отмечалась тенденция к уменьшению площади поражения и выраженности перфузионных нарушений. В качестве иллюстрации приведем несколько клинических примеров.

Клинический пример 1. Больная Д., 70 лет. Страдает СД 2 типа с 2009 г., по поводу чего принимала метформин в среднесуточной дозе 2,0 г/сут. При очередном обследовании выявлена гипергликемия натощак 8,3 ммоль/л, постпрандиальная гликемия 8,9 ммоль/л, уровень HbA1c составил 8,1%. Самоконтроль гликемии проводит редко, придерживается основных принципов рационального питания при СД 2 типа. В 2006 г. перенесла Q-инфаркт миокарда передне-перегородочной области левого желудочка. Постинфарктный период осложнился развитием аневризмы перегородочно-верхушечной области. Повышение АД отмечается в течение более 20 лет, по поводу чего гипотензивные и антиангинальные препараты принимала нерегулярно. В настоящее время получает Беталок Зок 50 мг/сут, Нолипрел форте 1 таб/сут, Тромбо АСС 100 мг/сут, в качестве гиполипидемической терапии – Вазилип 10 мг/сут.

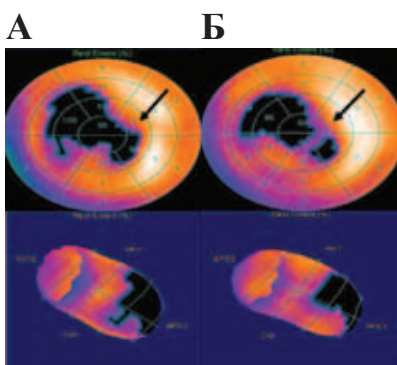
Для детальной оценки функционального состояния миокарда было проведено инструментальное обследование. На ЭКГ (исходно) – синусовый ритм, рубцовые изменения миокарда в передне-перегородочной области. ЭКГ-картина аневризмы ЛЖ. Эхокардиография (ЭхоКГ) исходно показала постинфарктную аневризму перегородочно-верхушечной области левого желудочка. Сократительная способность миокарда левого желудочка уме-

эндокринология



На фоне достижения гликемического контроля назначение вилдаглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином способствовало уменьшению продолжительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, повышению толерантности к физической нагрузке и ее пороговой мощности за счет улучшения энергометаболизма кардиомиоцитов.

ренно снижена, фракция выброса (ФВ) – 50% (по Simpson). Левые камеры сердца дилатированы. Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР) – 53 мм, конечный систолический размер (КСР) – 34 мм, конечный диастолический объем левого желудочка (КДО) – 153 мл, конечный систолический объем (КСО) – 76 мл. Недостаточность митрального клапана (МК) 1,5 ст. Проба с физической нагрузкой или медикаментозная проба не проводилась (по настоянию пациента). По результатам суточного мониторирования ЭКГ ишемической депрессии и жизнеугрожающих аритмий не выявлено.



А: Стрелкой указаны зоны дефекта перфузии в бассейне передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви левой коронарной артерии.

Б: Стрелкой указано улучшение включения радиофармацевтического препарата после лечения в покое в бассейне огибающей ветви левой коронарной артерии.

Рис. 1. Данные ОФЭКТ миокарда пациента Д.

После полного лабораторного и инструментального обследования с целью достижения компенсации углеводного обмена был назначен ГалвусМет 50/1000 мг 2 таб/сут (вилдаглиптин + метформин). Сопутствующая терапия не корректировалась в течение периода наблюдения (6 месяцев).

Через 24 недели сахароснижающей терапии гликемия натощак составила 7,1 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 6,9 ммоль/л, уровень HbA1c составил 7,4%.

При контрольной ЭхоКГ сохранялась картина постинфарктной аневризмы перегородочно-верхушечной области левого желудочка. Отмечалось незначительное повышение сократительной способности миокарда левого желудочка, ФВ 52% (по Simpson). Размеры камер сердца существенно не изменились: КДР – 50 мм, КСР – 30 мм, КДО – 146 мл, КСО – 69 мл. Суточное мониторирование ЭКГ показало отсутствие ишемической депрессии и жизнеугрожающих аритмий.

Для выявления зон жизнеспособного миокарда на фоне проводимой сахароснижающей терапии пациентке проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ) в покое.

Исходно на скинтиграфических срезах определялись признаки глубоких рубцовых изменений в области верхушечных сегментов передней стенки и передней межжелудочковой перегородки (МЖП) с распространением рубцовых изменений в жизнеспособным миокардом в области верхушки. Общая площадь рубцовой зоны составила 21–23%. ФВ ЛЖ в покое – 43%.

Через 24 недели терапии также наблюдались скинтиграфические признаки глубоких рубцовых изменений в области передней МЖП (верхушечные сегменты) с частичным захватом прилегающих отделов верхушки миокарда левого желудочка.

При сравнении с исходными данными отмечается уменьшение выраженности перфузионных

нарушений и площади рубцового поражения с 21–23% до 15–17% за счет зон жизнеспособного миокарда, повышение ФВ с 43% до 48% (рис. 1).

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует, что назначение вилдаглиптина пациенту с аневризмой левого желудочка, сниженной фракцией выброса способствует улучшению перфузионных нарушений миокарда и уменьшению площади дефекта перфузии за счет зон жизнеспособного миокарда, что, несомненно, положительно влияет на качество жизни больного.

Клинический пример 2. Пациентка Г., 63 года. Страдает сахарным диабетом 2 типа с 2008 г. С момента верификации СД 2 типа принимала метформин в дозе 2,0 г/сут. В 2001 г. перенесла инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка. Тогда же выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ТЛБАП) со стентированием 3 коронарных сосудов. Страдает гипертонической болезнью более 17 лет с повышением АД до 180/100 мм рт. ст., по поводу чего наблюдалась кардиологом и принимала гипотензивные препараты. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий развилась после острого инфаркта миокарда. В настоящее время получает Энзискс дуо 1 таб/сут, Амлотоп 10 мг 1 таб/сут, Тромбо АСС 100 мг/сут, дигоксин 0,25 мг по 1 таб/день (5 дней/нед). При очередном визите выявлена гипергликемия натощак 7,1 ммоль/л, постпрандиальная гликемия 7,9 ммоль/л, уровень HbA1c составил 7,3%. При исходном анализе липидного профиля отмечалось повышение показателей общего холестерина (ОХ), ТГ и ЛПНП.

На этапе включения в исследование была проведена оценка функционального состояния миокарда. ЭхоКГ исходно: недостаточность МК 2 ст., трехстворчатого клапана (ТК) 1,5 ст. Признаки легочной гипертензии. Постинфарктные рубцовые изменения задней стенки левого желудочка (гипоки-



нез задней стенки на базальном и среднем уровнях). Сократительная способность миокарда левого желудочка умеренно снижена, ФВ 52% (по Simpson). Суточное мониторирование ЭКГ ишемической депрессии не выявило.

Учитывая субкомпенсацию углеводного обмена, пациентке был назначен ГалвусМет 50/1000 мг 2 р/сут. Сопутствующая терапия не корректировалась в течение периода наблюдения (6 месяцев).

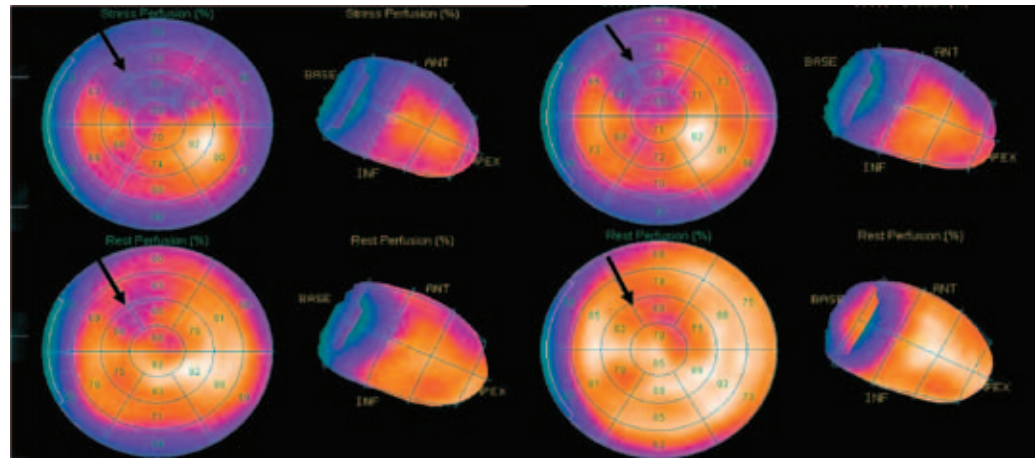
Через 24 недели сахароснижающей терапии гликемия натощак составила 5,4 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 6,1 ммоль/л, уровень HbA1c – 6,2%. Наблюдалось снижение уровня ЛПНП при относительно повышенном уровне ОХ и ТГ.

При контрольной ЭхоКГ наметилась тенденция к уменьшению объемов левого желудочка (КДР уменьшился с 50 до 46 мм, КСР – с 30 до 27 мм, КДО – с 135 до 115 мл и КСО – с 62 до 48 мл). Отмечалось повышение ФВ – с 52 до 58% (по Simpson). В остальном без изменений. Суточное мониторирование ЭКГ: ишемической депрессии не выявлено.

С целью оценки степени перфузионных нарушений была проведена ОФЭКТ миокарда в покое и на пике физической нагрузки исходно и по окончании периода наблюдения (рис. 2). Исходно отмечались признаки сниженной перфузии миокарда передней и передне-перегородочной стенок как в покое, так и на пике нагрузки. Через 6 месяцев терапии комбинацией вилдаглиптина с метформином наблюдалась практически полная нормализация миокардиального кровотока в покое (площадь дефекта перфузии уменьшилась с 7 до 2%) и на фоне нагрузки произошло уменьшение площади перфузионных нарушений с 11 до 6% площади левого желудочка.

Таким образом, назначение комбинации «вилдаглиптин + метформин» пациентке с исходно минимальными отклонениями от нормы по данным ОФЭКТ привело к практически полной нормализации миокардиального кровотока

А



Б

Стрелкой указаны зоны сниженной перфузии в бассейне передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Отмечается более высокий уровень включения радиофармацевтического препарата после лечения, как на пике нагрузки, так и в покое, в соответствующие сегменты миокарда левого желудочка.

Рис. 2. Улучшение перфузии миокарда левого желудочка пациента Г. по данным ОФЭКТ после лечения

тока как в покое, так и на нагрузке. В 2009 г. был проведен широкомасштабный метаанализ сердечно-сосудистых эффектов терапии вилдаглиптином у 11 тысяч пациентов. Результаты анализа показали, что терапия вилдаглиптином не связана с повышенным риском развития каких-либо сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у больных любого возраста и пола независимо от наличия исходных факторов сердечно-сосудистого риска [48]. Более того, сердечно-сосудистая смертность, скорректированная по количеству исходов, составила 0,88 случая на 100 пациенто-лет для вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 р/день и 0,84 случая на 100 пациенто-лет для вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут. Аналогичные результаты были получены в исследованиях длительностью не менее 52 недель; было показано, что терапия вилдаглиптином не повышает риск развития ССЗ [5]. Позже данные М. Monami и соавт. также подтвердили, что применение ингибиторов ДПП-4 не приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых событий и не увеличивает смертность от всех других причин [49]. Тем не менее в настоящее время инициирова-

По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с изотопом технеция, вилдаглиптин не приводил к ухудшению перфузии миокарда, и в отсутствие трансмуральных рубцовых изменений отмечалась тенденция к уменьшению площади поражения и выраженности перфузионных нарушений.

но крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (n = 490) с целью оценки эффективности и безопасности применения вилдаглиптина у больных СД 2 типа в сочетании с ХСН.

В заключение подчеркнем: наше понимание роли инкретиноподобной терапии при сахарном диабете 2 типа стремительно расширяется, продемонстрированные результаты применения ингибиторов ДПП-4 (вилдаглиптин) могут иметь большое значение в контексте профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов и обеспечить основу для дальнейших исследований. 🌐

Литература
→ С. 73–75



Проблемы сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа. Роль ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа – ситаглиптина

Д. м. н., проф. В.В. ФАДЕЕВ

Автор обсуждает проблему выбора препарата для пероральной сахароснижающей терапии в аспекте индивидуализации целей гликемического контроля и снижения риска макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. На основании данных доказательной медицины на примере ситаглиптина показаны преимущества препаратов инкретинового ряда и их комбинации с метформинном в отношении безопасности сахароснижающей терапии.

Основными компонентами лечения сахарного диабета (СД) 2 типа являются сахароснижающая, гиполипидемическая и антигипертензивная терапия [1], при этом эндокринологи традиционно воспринимают первый из этих компонентов как наиболее важный. На основании результатов нескольких крупных проспективных исследований [2–4] были сделаны выводы о том, что близкая к нормогликемии компенсация СД 2 типа сопровождается улучшением отдаленного прогноза в отношении риска макрососудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то

что до сих пор не получено четких доказательных данных, этот постулат лег в основу концепции персонализированного целевого уровня показателей гликемического контроля, в соответствии с которой интенсивность сахароснижающей терапии и целевой уровень гликированного гемоглобина определяются индивидуально, в зависимости от таких факторов, как возраст, комплаентность, сердечно-сосудистые события в анамнезе, способность к самоконтролю и проч. [1].

Компенсация по гликемическому компоненту комплексной терапии СД 2 типа в большей степени отражается на снижении риска

микрососудистых осложнений и нейропатии [2–4], тогда как на риск развития макрососудистых осложнений, в частности инфаркта, инсульта и смерти от крупных сердечно-сосудистых событий, в большей степени влияет компенсация артериальной гипертензии и дислипидемии, которые выявляются у большинства пациентов с СД 2 типа [2, 3].

Вопрос, по какой причине интенсивный сахароснижающий контроль не снижает риск сердечно-сосудистых событий при СД 2 типа, остается открытым (рис. 1). Здесь можно выделить как минимум две группы причин. Во-первых, атеросклероз и все сопутствующие ему системные сосудистые и воспалительные изменения запускаются значительно раньше формальной манифестации СД 2 типа, то есть до развития хронической гипергликемии, и на момент диагностической части пациентов атеросклеротическое поражение сосудов уже достигает клинически выраженных стадий (ишемическая бо-



лезнь сердца, поражение сосудов мозга и нижних конечностей). Таким образом, взаимосвязь атеросклероза и собственно гипергликемии представляется недостаточно сильной, по крайней мере, когда речь идет о нормогликемической и несколько менее жесткой компенсации СД 2 типа. Микрососудистые осложнения, напротив, развиваются только после многих лет хронической гипергликемии, и их патогенез преимущественно обусловлен именно длительной декомпенсацией СД 2 типа. Второй причиной может быть собственно сахароснижающая терапия, которая в интенсивном формате, особенно с использованием препаратов-секретагогов или самого инсулина, сопровождается потенциально небезопасными гипогликемическими состояниями, повышающими риск развития сердечно-сосудистых событий [2, 3]. Из двух групп обсуждаемых причин первая представляется немодифицируемой: на момент постановки диагноза СД 2 типа у пациента с уже развившимся на этапе метаболического синдрома атерогенными изменениями мы можем профилактизировать сердечно-сосудистые события, назначая пациенту гиполипидемическую (как правило, статинами) и антигипертензивную терапию. Модифицировать, то есть снижать риск гипогликемических состояний вполне возможно: с этой целью необходимо интенсифицировать самоконтроль пациента (если он готов и способен его осуществлять) и/или использовать сахароснижающие препараты, которые в силу механизма их действия гипогликемии не вызывают. Другими словами, с позиции собственно сахароснижающей терапии профилактика сердечно-сосудистых событий, по сегодняшним представлениям, в большей степени определяется не интенсификацией терапии, а предотвращением гипогликемических состояний, особенно у лиц с клинически выраженным атеросклерозом.



Рис. 1. Почему интенсивный гликемический контроль не снижает риск сердечно-сосудистых событий?

Выбор сахароснижающего препарата – процесс достаточно сложный и многофакторный. Если исходить из характеристик, приведенных на рисунке 2, можно заключить, что идеальный сахароснижающий препарата на сегодняшний день – у каждого есть как плюсы, так и изъяны. Анализ результатов исследований, в которых сравнивали “head-to-head” различные сахароснижающие препараты, в частности метаанализ таких исследований [5], включавший в том числе исследования отдаленного прогноза на фоне отдельных препаратов, как ни странно, показал, что данных, указывающих на преимущество той или иной группы с позиции истинных

клинических исходов (конечных точек), не так много. Наибольшей доказательной базой с позиции влияния на отдаленный прогноз обладает метформин, практически во всех клинических рекомендациях он признан препаратом первой линии для большинства пациентов с СД 2 типа [1]. Вопрос о втором препарате, который следует добавить пациенту при неудовлетворительной компенсации СД 2 типа на фоне монотерапии метформином (либо назначить в качестве первого при невозможности приема метформина), по большому счету остается открытым. Американский колледж врачей (American College of Physicians, ACP) в 2012 г. дал три рекомендации по лечению



Рис. 2. «Идеальный образ» сахароснижающего препарата



СД 2 типа, присвоив им статус строгих и высокодоказательных [6]:

1. Медикаментозная терапия показана пациентам с СД 2 типа, когда модификация образа жизни, включающая диету, физические нагрузки и снижение веса, не позволяет достичь адекватного гликемического контроля.

2. В качестве начала медикаментозного лечения СД 2 типа для большинства пациентов рекомендуется монотерапия метформином.

3. При сохранении гипергликемии на фоне монотерапии метформином и модификации образа жизни пациенту рекомендуется добавление второго сахароснижающего препарата.

Как это следует из третьей рекомендации, о каком именно втором препарате идет речь, не указывается. Наиболее явно это противоречие, то есть проблема «второго препарата», обострилось с появлением новых классов сахароснижающих средств, в частности препаратов инкретинового ряда – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4). Действительно, чем больше препаратов, тем больше проблем с их выбором и дискуссий о преимуществах той или иной группы, при этом совершенно очевидно, что помимо медицинских аспектов в этой дискуссии участвуют многочисленные аргументы, связанные с фармацевтическим

рынком, в первую очередь стоимость препарата и соотношение этой стоимости с потенциальными преимуществами для пациента. До появления препаратов инкретинового ряда выбор таблетированных сахароснижающих препаратов, преимущественно влияющих на постпрандиальную гликемию, практически ограничивался группой препаратов сульфонилмочевины (ПСМ).

ПСМ имеют достаточно большую историю применения при СД 2 типа, однако, как указывалось выше, прямых сравнительных исследований, в которых оценивается отдаленный прогноз пациентов и ПСМ сопоставляются между собой и с другими классами таблетированных сахароснижающих препаратов, недостаточно, чтобы делать какие-то выводы [5]. Препараты инкретинового ряда достаточно молоды, имеют 5–6-летнюю историю широкого внедрения в клиническую практику. Тем не менее в этот опыт входят достаточно серьезные исследования, позволившие включить препараты инкретинового ряда в алгоритмы лечения СД 2 типа, рекомендуемые многими диабетологическими ассоциациями, в том числе российской.

Рассмотрим основные вехи более чем 6-летнего опыта использования одного из первых инкретиновых препаратов, ингибитора ДПП-4 – ситаглиптина, сделав акцент на крупных рандомизированных исследованиях и их метаанализах. Механизму действия ингибиторов ДПП-4 посвящено много статей и монографий, поэтому на этом вопросе мы останавливаться не будем [7].

Ситаглиптин (Янувия) был одобрен в качестве препарата для лечения СД 2 типа в 2006 г., и за это время накоплен определенный опыт его клинического применения. По имеющимся данным, сахароснижающий эффект ситаглиптина обусловлен глюкозозависимым снижением уровня HbA1c. Динамика уровня HbA1c тем более выражена, чем выше

исходный показатель: при уровне HbA1c менее 8% он снижается на фоне терапии ситаглиптином на 0,6%, при уровне HbA1c в пределах 8,0–8,9% – на 0,8%, а при уровне HbA1c более 9% – на 1,5% [8].

Самой важной характеристикой любого сахароснижающего препарата из перечисленных на рисунке 2 является его влияние на отдаленный прогноз, который для пациента с СД 2 типа определяется в первую очередь сердечно-сосудистыми осложнениями, то есть макроангиопатией. По данным недавно опубликованного метаанализа 70 рандомизированных исследований, в общей сложности включивших почти 42 тыс. пациентов, терапия ингибиторами ДПП-4 в течение более 24 недель приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда, и общей смертности у пациентов с СД 2 типа [9]. В принципе это может быть связано как с непосредственным сахароснижающим эффектом ингибиторов ДПП-4, так и с их так называемыми плейотропными эффектами – положительное воздействие на липидный спектр [10], уровень артериального давления [11] и прямые эффекты на эндотелий и миокард [12]. В этом метаанализе было показано, что снижение риска инфаркта миокарда на фоне приема ингибиторов ДПП-4 оказалось больше, чем можно было ожидать, по сравнению с модификацией известных факторов риска (HbA1c, липидный профиль, артериальное давление). Следует заметить, что в метаанализ вошли научные работы, изучавшие все ингибиторы ДПП-4. Таким образом, из него невозможно выделить отдельные препараты инкретинового ряда. В метаанализе, посвященном одному ситаглиптину [13] и включившем 25 двойных слепых исследований с суммарным участием 14 611 пациентов, был сделан вывод о его безопасности в отношении сердечно-сосудис-

С позиции собственно сахароснижающей терапии профилактика сердечно-сосудистых событий, по сегодняшним представлениям, в большей степени определяется не интенсификацией терапии, а предотвращением гипогликемических состояний, особенно у лиц с клинически выраженным атеросклерозом.



того риска. В субанализе было показано, что на фоне приема ситаглиптина сердечно-сосудистые события наблюдались реже, чем на фоне приема ПСМ. Похожие данные о безопасности ситаглиптина были получены и в метаанализе, в который вошли более 10 тыс. пациентов с СД 2 типа [14]. Однако в настоящий момент неясно, обусловлены ли эти различия между двумя классами препаратов тем, что на фоне приема ситаглиптина отсутствует развитие гипогликемии.

Интересно, что проблема индивидуальности целевого уровня HbA1c обсуждается почти всегда только с позиции клинических данных (возраст, сопутствующая патология, комплаентность и проч.), но почти никогда – с позиции принимаемого сахароснижающего препарата. Действительно, если на фоне приема того или иного препарата гипогликемии не развиваются просто в силу механизма его действия, то целевой уровень HbA1c может быть относительно ниже без особого риска для пациента. Это в первую очередь касается метформина и препаратов инкретинового ряда. Таким образом, помимо клинических данных индивидуальная цель сахароснижающей терапии будет зависеть и от конкретных препаратов, которые назначаются пациенту.

В продолжение обсуждения отдаленных результатов терапии ситаглиптином нельзя не упомянуть кокрановский систематический обзор, опубликованный в 2008 г. Вошедшие в него 25 работ (11 по ситаглиптину и 14 по вилдаглиптину) не могли изучать отдаленный прогноз для пациентов, поскольку с момента появления препаратов прошло мало времени, тем не менее в обзоре был сделан вывод о возможных преимуществах ингибиторов ДПП-4 перед другими сахароснижающими препаратами [15] и высказано пожелание о проведении длительных проспективных исследований. И в 2008 г. стартовало рандоми-

зированное плацебоконтролируемое исследование по оценке сердечно-сосудистых исходов лечения ситаглиптином у пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем на моно- или комбинированной пероральной сахароснижающей терапии – TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after treatment with Sitagliptin). В исследовании приняли участие 14 тыс. пациентов с СД 2 типа, ожидаемая дата окончания данной работы – 2014 год.

Сравнений “head-to-head” различных препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 по параметру отдаленного прогноза до настоящего времени не проводилось (имеющиеся исследования посвящены краткосрочным и суррогатным показателям, таким как средняя амплитуда колебания гликемии и проч.) [16]. Такие работы были бы интересны, поскольку молекулы ингибиторов ДПП-4 несколько различаются по селективности в отношении ДПП-4 и ряду других свойств [7]. Однако скорого появления результатов таких исследований вряд ли стоит ожидать: вспомним хотя бы тот факт, что данных о влиянии на отдаленный прогноз у нас достаточно мало даже по прямому сравнению ПСМ, которые используются в клинической практике уже десятки лет. Тем не менее на сайте clinicaltrials.gov можно найти зарегистрированные и идущие клинические исследования с прямым сравнением разных ингибиторов ДПП-4.

Если обратиться к накопленным за 7 лет клинического применения ситаглиптина данным, становится очевидным, что существенная часть работ посвящена вопросам его безопасности и риску развития таких осложнений, как острый панкреатит и инфекции, а также вопросам использования препарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Как показали данные проведенных метаанализов, риск осложнений на фоне

Сочетанное применение метформина и ингибиторов ДПП-4 позволяет воздействовать на все патогенетические звенья СД 2 типа. В связи с этим закономерно популярна фиксированных комбинаций ингибиторов ДПП-4 и метформина (например, препарат Янумет).

терапии ситаглиптином весьма низок и в целом переносимость препарата очень хорошая [17]. Ситаглиптин может использоваться у пациентов с почечной недостаточностью всех степеней тяжести, а также при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести [18].

При анализе многочисленных исследований следует иметь в виду, что в реальной клинической практике ингибиторы ДПП-4 относительно редко используются в виде монотерапии. Чаще всего речь идет об их комбинации с метформином, который, как указывалось, является препаратом первой линии, а сочетание применения метформина и ингибиторов ДПП-4 позволяет воздействовать на все патогенетические звенья СД 2 типа. В связи с этим закономерно популярна фиксированных комбинаций ингибиторов ДПП-4 и метформина (например, препарат Янумет). Кроме того, ингибиторы ДПП-4 могут комбинироваться со всеми остальными сахароснижающими препаратами, включая инсулин. При этом следует помнить, что не все возможные комбинации рациональны с клинической точки зрения, особенно когда речь идет о назначении более двух препаратов. Отметим, что в тех исследованиях, где ингибиторы ДПП-4 комбинировались с метформином, отдаленный прогноз мог определяться как одним, так и другим препаратом.

Все исследования, изучавшие комбинацию ситаглиптина и мет-



Исходный уровень HbA1c, %	< 7–8	< 8–9	< 9–10	> 10
Средний уровень HbA1c, %	7,6	8,4	9,5	11,0
Количество пациентов, n	277	200	106	201

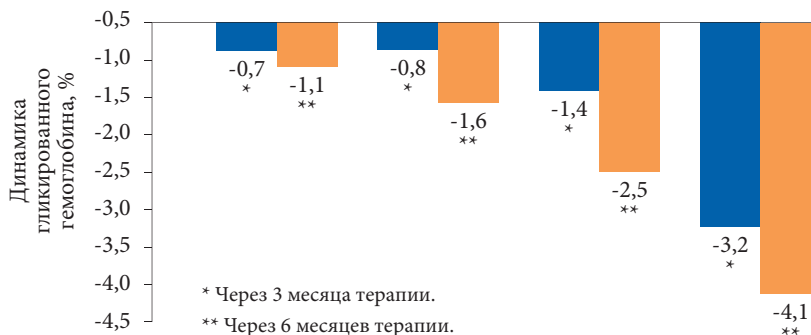


Рис. 3. Эффективность комбинации «ситаглиптин + метформин» в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (российское наблюдательное исследование «Диа-Да»)*

* Адаптировано согласно М.В. Шестаковой [22].

формина, показали ее высокую эффективность, которая, видимо, связана с тем, что препараты влияют на разные компоненты патогенеза заболевания: метформин уменьшает инсулинорезистентность и избыточную продукцию глюкозы печенью, ситаглиптин обуславливает глюкозозависимую стимуляцию продукции инсулина, а также уменьшает гиперпродукцию глюкозы печенью путем подавления высвобождения глюкагона альфа-клетками. Кроме того, метформин сам по себе синергично эффектам ингибиторов ДПП-4 повышает продукцию ГПП-1 [19].

Опыт применения ситаглиптина в России первоначально основывался на проведении международных многоцентровых клинических исследований. В дальнейшем была осуществлена постмаркетинговая оценка ситаглиптина, подтвердившая эффективность и безопасность его использования. Так, в российской наблюдательной программе «Диа-Да» приняли участие 923 пациента (проживающие в 10 крупных городах Российской Федерации) с СД 2 типа и неудовлетворительным контролем гликемии, которые находились на диетотерапии или получа-

ли монотерапию метформином; длительность СД составляла в среднем 4,5 года. Пациентам к монотерапии метформином добавлялся ситаглиптин или сразу назначалась комбинированная терапия «ситаглиптин + метформин». Изучена динамика уровня гликемии натощак, гликированного гемоглобина, массы тела, а также частота развития побочных явлений и удовлетворенность пациентов и врачей проведенным лечением, параметры оценивались через 3 и 6 месяцев амбулаторного приема ситаглиптина. В исследовании была подтверждена глюкозозависимая сахароснижающая эффективность ситаглиптина в комбинации с метформином (рис. 3). Уровень HbA1c у 76% пациентов к концу исследования снизился до целевых значений (< 7%). Частота развития гипогликемических состояний на фоне приема ситаглиптина и метформина расценивалась как редкая. Кроме того, прием ситаглиптина в комбинации с метформином сопровождался тенденцией к снижению массы тела, также отмечены повышение приверженности пациентов с СД 2 типа к проводимому лечению и высокая удовлетворенность врачей терапией [22].

Немалая часть исследований посвящена плеiotропным эффектам ингибиторов ДПП-4 и ситаглиптина в частности. Так, было показано, что ситаглиптин помимо сахароснижающего эффекта характеризуется противовоспалительными свойствами [20], благоприятным, хотя и весьма небольшим влиянием на липидный спектр [10] и артериальное давление [11], а также прямым воздействием на эндотелий и миокард сердца [12]. По данным метаанализа 28 исследований, прием ингибиторов ДПП-4 ассоциирован со снижением риска развития переломов костей.

Препараты инкретинового ряда – агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 – достаточно молоды и еще не получили окончательной оценки с позиции отдаленного прогноза для пациентов с СД 2 типа, но эти исследования достаточно интенсивно ведутся. База регистрации клинических исследований clinicaltrials.gov на сегодняшний день содержит 279 исследований, посвященных ситаглиптину. По своей тематике эти исследования весьма разнообразны. Изучается использование ситаглиптина для профилактики СД 2 типа, для лечения СД 2 типа у подростков, протективные эффекты ситаглиптина на бета-клетки у пациентов с диабетом типа LADA, фиксированная комбинация (в одной таблетке) ситаглиптина и симвастина. Ситаглиптин изучается в рамках сравнительных исследований различных ингибиторов ДПП-4, при лечении неалкогольного стеатогепатита, у пациентов после трансплантации почки. В декабре 2014 г. должно завершиться исследование TECOS, изучающее отдаленные сердечно-сосудистые исходы и прогноз пациентов, получавших ситаглиптин. Надеемся, что эти и другие исследования расширят наши представления о месте терапии ингибиторами ДПП-4 в лечении СД 2 типа и способствуют решению проблемы выбора сахароснижающего препарата. 🌐

1 раз в день Янувия® (ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации
с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® – значительная эффективность, которая нужна вашим пациентам с СД 2 типа

в клинических исследованиях¹ было показано:

- эффективность, сравнимая с препаратами сульфонилмочевины
- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии в сравнении с препаратами сульфонилмочевины
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день



Самый назначаемый ингибитор ДПП-4 в мире¹
Одобен к применению в 107 странах мира¹
Более 260 клинических исследований²
Доказанная эффективность
в исследованиях на протяжении
2-х лет⁷

Янумет® (ситаглиптин/метформин, MSD)

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

ЯНУМЕТ® – мощная эффективность со старта

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до 3,6% у большего количества пациентов при стартовой терапии¹
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета 2 типа¹

Ссылки:

1. Data on file. MSD. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин), MSD. 3. Nauck MA, Meisinger G, Sheng D, et al. for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194–205. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD. 5. Clinicaltrials.gov (от 2 августа 2012). 6. Одобен к применению в России с октября 2007 года. grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx (от 2 августа 2012). 7. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:1–21.

Избранная информация по безопасности. ЯНУВИЯ (ситаглиптин).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей моложе 18 лет. **С осторожностью.** Почечная недостаточность. Побочное действие. Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг. Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2 и 0,9%). Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3 и 2,1%, тошнота – 1,4 и 0,6%, рвота – 0,8 и 0,9%, диарея – 3,0 и 2,3%.

ЯНУМЕТ (ситаглиптина фосфат/метформина гидрохлорид)

Противопоказания. Известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата ЯНУМЕТ. Сахарный диабет 1 типа. Заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки > 1,5 и > 1,4 мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин)), в том числе вследствие сердечно-сосудистого коллапса (шока), острого инфаркта миокарда или септицемии. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без). Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии. Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Беременность, период грудного вскармливания. 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 контраста. Соблюдение гипохолестеролевой диеты (менее 1000 ккал/сут). Детский возраст до 18 лет. **Побочное действие.** В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированное лечение ситаглиптин и метформин в целом хорошо переносилось больными сахарным диабетом 2 типа. Частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптин и метформин была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. **Комбинированное лечение ситаглиптин и метформин.** Стартовая терапия. Спекс побочных реакций, встречающихся в группе стартовой терапии комбинацией из 50 мг ситаглиптина и 500 или 1000 мг метформина (в режиме 2 раза в день) с частотой > 1% (и большей, чем в группе лечения плацебо), включает: диарею – 3,5%, тошноту – 1,6%, диспепсию – 1,3%, метеоризм – 1,3%, рвоту – 1,1%, головную боль – 1,3% и гипогликемию – 1,1%.

ЯНУВИЯ® (ситаглиптин), ЯНУМЕТ® (ситаглиптин/метформин) – зарегистрированные торговые марки компании Merck & Co., Inc., NJ, USA. Авторские права © 2011, Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены. Перед назначением любого из препаратов, упомянутых в этом материале, пожалуйста, прочтите полную инструкцию к медицинскому применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Адрес: 000 «Мед. Фармэсъятикалс», Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00. Факс: +7 (495) 916 70 94 www.merck.com 08.2012





¹ ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», кафедра эндокринологии и диабетологии

² ГБОУ ДПО РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии

Ключевые вопросы интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа: когда и с чего начинать?

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА¹, д. м. н., проф. А.С. АМЕТОВ²

Современные алгоритмы интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа предлагают различные варианты ее режимов. На примере применения современных аналогов инсулина глужизин и гларгин авторы детально обсуждают такие этапы пошаговой интенсификации инсулинотерапии, как стратегия «базал +» и базально-болюсный режим.

Сахарный диабет (СД) 2 типа – это заболевание не только хроническое, но и постоянно прогрессирующее на фоне снижения секреторного потенциала бета-клеток. По этой причине достижение компенсации и поддержание целевого гликемического контроля у больных СД 2 типа не всегда легко выполнимая задача, и результат фармакотерапии неинсулиновыми препаратами напрямую зависит от остаточной функции бета-клеток [1]. Этот отрезок времени четко определен в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), где было показано, что через 6 лет после постановки диагноза половине пациентов с СД 2 типа была необходима инсулинотерапия, а спустя 10–12 лет уже около 80% больных нуждались в постоянной инсулинотерапии [2]. В этой связи неудивительно, что сегодня важное место в лечении СД 2 типа отводится именно инсулинотерапии. В случае

неэффективности неинсулиновых препаратов эндокринологу в своей практической деятельности следует избегать клинической инерции и осуществлять как старт, так и интенсификацию инсулинотерапии своевременно. Назначение инсулина на этом этапе лечения, когда показатели HbA1c еще не столь высоки, но уже не на целевом уровне, для больного СД 2 типа сопровождается меньшим числом побочных эффектов инсулинотерапии; немаловажно, что для достижения целевого гликемического контроля обычно необходима и меньшая доза препаратов инсулина [3, 4]. Однако в клинической практике наблюдаются неприемлемые задержки в изменении фармакотерапии больных СД 2 типа, а также неудовлетворительная компенсация углеводного обмена даже на фоне инсулинотерапии [5].

В настоящее время доступность препаратов инсулина с разной скоростью, временным профилем

и длительностью действия дает хорошую возможность более точно имитировать эндогенную секрецию инсулина у пациента с СД, тем самым добиваться лучшего метаболического контроля с меньшим риском гипогликемических состояний [4, 6].

Старт инсулинотерапии целесообразно начинать с базального инсулина. У многих пациентов удается эффективно контролировать гликемию при последовательной титрации его дозы до целевой гликемии натошак. Введение базального инсулина, оправданное с патофизиологической точки зрения, эффективно подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью, позволяет быстро снизить глюкозотоксичность, улучшить контроль гликемии в ночные и утренние часы и уменьшить инсулинорезистентность [7, 8]. Использование для этих целей аналогов базального инсулина минимизирует риск развития гипогликемии [4, 9]. Добавление базального инсулина к предшествующей пероральной терапии дает желаемый эффект у многих пациентов, но примерно у 30–50% эти меры недостаточны для достижения требуемого уровня HbA1c [10–12].

Так, в исследовании UKPDS спустя 6 лет после старта терапии базальным инсулином каждый четвер-



тый больной СД 2 типа нуждался в дополнительном назначении прандиального инсулина, чтобы контролировать постпрандиальную гипергликемию (ППГ) [2]. Нельзя не учитывать то, что нарушение нормальной секреции инсулина начинается задолго до момента постановки диагноза СД 2 типа, уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Так, в исследовании Treat-to-Target (M.C. Riddle и соавт., 2003) у 58% больных, получавших комбинированную терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и базальным инсулином, был достигнут уровень HbA1c < 7%, у остальных же 42% пациентов цель так и не была достигнута [12]. При этом использование больших доз базального инсулина, как правило, приводит к снижению воздействия на глюкозу крови натошак (ГКН) и HbA1c у больных СД 2 типа с инсулинорезистентностью различной степени выраженности, а дальнейшее титрование дозы может только увеличить риск развития гипогликемии и прибавки массы тела.

Кроме того, возможности комбинированной терапии ПССП и базальным инсулином ограничены постепенным истощением секреторного потенциала бета-клеток, что приводит к снижению ответа на неинсулиновые препараты и, как результат, к росту ППГ и уровня HbA1c. Известно, что контроль ППГ особенно важен при СД 2 типа, так как быстрое и значительное повышение показателей глюкозы крови после еды – это доказанный фактор, индуцирующий атерогенную дислипидемию, снижение биологической активности оксида азота, окислительный стресс, активацию тромбоцитарной функции, развитие эндотелиальной дисфункции и, как следствие, осложнений СД и прогрессирование атеросклеротического процесса [13, 14].

Долгие годы в такой клинической ситуации одним пациентам назначали базально-болюсную инсулинотерапию, другим – несколько инъекций готовых смесей инсулинов [3]. Современные алгоритмы

интенсификации инсулинотерапии включают различные варианты режимов, но в последние годы большое внимание привлекает режим «базал плюс» («базал +») [6, 15, 16]. Стратегия «базал +» может применяться для пошаговой интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, не достигающих оптимального контроля, несмотря на правильную титрацию базального инсулина в комбинации с ПССП. Главный ее принцип заключается в добавлении к назначенной ранее базально-оральной схеме лечения (например, «базальный инсулин + метформин») одной инъекции прандиального инсулина, приуроченной к основному приему пищи, поскольку часто в течение дня у большинства людей можно выделить один главный, иначе говоря, самый обильный прием пищи, после которого отмечается наиболее выраженный пик гипергликемии [7, 16–18]. Несомненно, оптимальным в такой ситуации является назначение аналогов инсулина ультракороткого действия, которые максимально полно имитируют физиологический процесс секреции инсулина в ответ на прием пищи [5]. Дело в том, что медленное всасывание человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия (ИКД) требует, чтобы его инъекция была сделана за 30–45 минут до приема пищи. Очевидно, что такая задержка во времени неудобна для пациентов и, как показывает практика, мало кто соблюдает время инъекции ИКД. Так, например, в исследовании H. Overmann и L. Heinemann (1999) было показано, что более 60% пациентов осуществляют п/к инъекцию ИКД менее чем за 15 минут до приема пищи [7].

Готовые смеси инсулинов также нередко используются на практике для интенсификации инсулинотерапии и достижения гликемического контроля у больных СД 2 типа. Смешанные инсулины в фиксированных пропорциях позволяют при общем сокращении количества ежедневных инъекций достичь гликемического контроля [4, 8, 19]. Хотя в целом эти препараты инсулина

воспринимаются специалистами как более удобные, их применение ассоциируется с большим риском возникновения гипогликемических реакций и порой ограничивает возможности отклонений в диете и образе жизни пациента, особенно активного трудоспособного возраста, по причине постоянно меняющейся потребности в соотношении прандиального и базального компонентов смеси [20, 21].

Стратегия «базал +», по сути, является промежуточным этапом последовательной интенсификации инсулинотерапии после базального инсулина и перехода к базально-болюсному режиму. Она показана следующим категориям пациентов [7, 16–18]:

- пациентам с СД 2 типа, достигшим целевых значений ГКН при применении базального инсулина, но с уровнем HbA1c выше целевого;
- пациентам с СД 2 типа, у которых повышение дозы базального инсулина в период титрации до требуемого уровня глюкозы в плазме натошак (ГПН) сопровождается неприемлемо частыми или тяжелыми гипогликемиями;
- пациентам с СД 2 типа и высокой потребностью в базальном инсулине (> 0,5–0,7 МЕ/сут/кг массы тела);
- пациентам с СД 2 типа при потребности в гибком графике введения инсулина (активный образ жизни, нерегулярный характер питания, командировки) и отсутствии необходимости полностью переходить на базально-болюсный режим инсулинотерапии.

Кроме того, поскольку эта стратегия довольно проста и легка в реализации, не требует частого самоконтроля гликемии, то она может быть показана и тем больным СД 2 типа, которые сразу не настроены на многократные инъекции инсулина.

Одним из первых исследований, специально запланированных для изучения эффективности стратегии «базал +» у больных СД 2 типа, было открытое, многоцентровое исследование OPAL (Orals Plus Apidra and Lantus) с участием

эндокринология

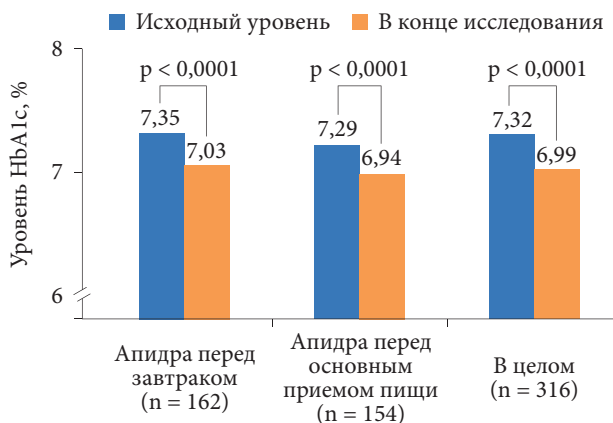


Рис. 1. Исследование OPAL: динамика уровня HbA1c

316 пациентов, получавших терапию инсулином гларгин и ПССП [16]. Пациентов стратифицировали по основному приему пищи (завтрак, обед или ужин), который определяли на основании максимального уровня ППП, и рандомизировали на две группы: в первой группе инсулин глизин применялся перед завтраком, во второй – перед основным приемом пищи. К концу исследования уровень HbA1c достоверно снизился по сравнению с исходной величиной в обеих группах пациентов (с 7,35 до 7,03%, $p < 0,0001$ и с 7,29 до 6,94%, $p < 0,0001$ соответственно). После оценки гликемии в течение суток было выявлено значительное снижение уровней глюкозы крови в большинстве точек профиля (как до, так и после еды) в обеих группах. В целом уровня HbA1c $\leq 7,0\%$ достигли 44,1% пациентов, у которых исходный уровень HbA1c превы-

шал 7,0% (52,2% в группе завтрака и 36,5% в группе основного приема пищи, $p = 0,028$) (рис. 1). Средняя доза инсулина гларгин во время исследования фактически не изменилась (начальная доза по сравнению с конечной: 31 и 32 Ед/сут при инъекциях инсулина глизин перед завтраком и 27 и 27 Ед/сут при инъекциях инсулина глизин перед основным приемом пищи), в то время как доза инсулина глизин увеличилась (со стартовой дозы 5 Ед/сут до 11 и 12 Ед/сут соответственно). Частота гипогликемий во всей выборке исследования была низкой: 3,21 эпизода на пациента в год (2,72 и 3,69 в каждой группе соответственно).

Таким образом, было четко показано, что добавление одной инъекции инсулина глизин к терапии инсулином гларгин позволяет улучшить контроль гликемии и ведет к достижению целевого уровня HbA1c у больных СД 2 типа. Кроме того, доза прандиального инсулина для предотвращения постпрандиальной гипергликемии может быть подобрана без существенного влияния на действие базального инсулина. Наконец, режим инсулинотерапии «базал +» одинаково эффективен в случаях, когда инсулин Апидра применялся как перед завтраком, так и перед основным приемом пищи. Иначе говоря, при трудности с определением у пациента главного приема пищи рекомендуется введение прандиального инсулина перед завтраком.

С прогрессированием СД 2 типа, чтобы поддерживать эффективный

гликемический контроль в течение всего дня, может потребоваться введение дополнительных болюсов инсулина, что в конечном итоге облегчает переход к интенсивной базально-болюсной инсулинотерапии. В этом отношении показательны результаты недавно опубликованного рандомизированного исследования, посвященного применению пошаговой интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии.

Так, в 60-недельном контролируемом исследовании All to Target (M.C. Riddle и соавт., 2011) пациентам с СД 2 типа (n = 572) с неудовлетворительным контролем гликемии на терапии 2–3 ПССП был назначен инсулин гларгин в комбинации с 1 инъекцией инсулина глизин (глизин 1x) или инсулин гларгин с пошаговым добавлением инсулина глизин (глизин 0–3x) или смешанный аналог инсулина [20].

К концу периода наблюдения большее количество пациентов достигли уровня HbA1c $< 7\%$ в группах терапии инсулинами гларгин и глизин, чем на смешанном аналоге инсулина (49%, 45% и 39% соответственно; $p < 0,025$). И через 60 недель терапии снижения HbA1c было более выраженным в группах терапии инсулинами гларгин и глизин ($p < 0,05$). Частота гипогликемических реакций также оказалась ниже в данных группах терапии. Кроме того, большее количество пациентов достигли целевого уровня HbA1c без гипогликемий на базально-болюсном режиме с инсулинами гларгин и глизин по сравнению со смешанными инсулинами (24% ($p < 0,05$), 24% ($p < 0,01$) и 14% соответственно) (рис. 2).

Проблемой лечения СД 2 типа нередко является повышение массы тела пациентов, в том числе на инсулинотерапии. В этом плане следует учитывать, что чем меньше первоначальная концентрация HbA1c при старте инсулинотерапии, тем меньше ожидаемая прибавка массы тела. В исследованиях, посвященных изучению сочетания ба-

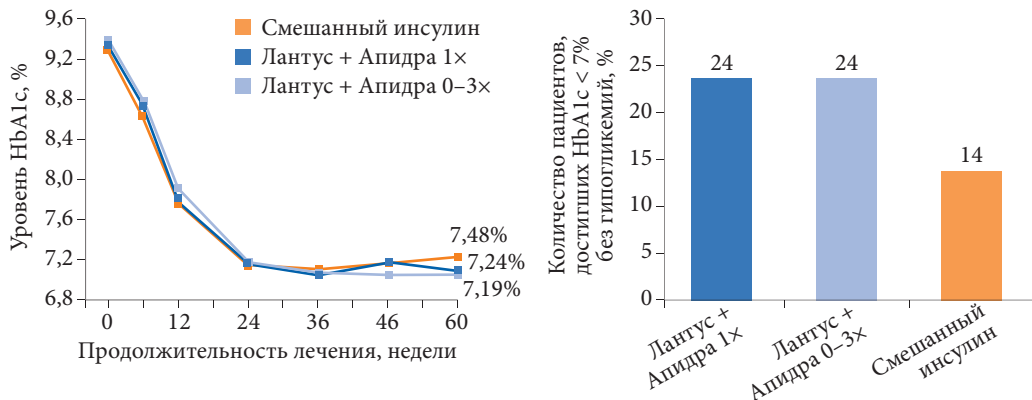


Рис. 2. Исследование All to Target: динамика уровня HbA1c и доля пациентов, достигших HbA1c < 7%



зального и пошагово добавляемого прандиального инсулина, продемонстрировано, что такая стратегия инсулинотерапии практически не влияет на массу тела пациентов с СД 2 типа, при том что исходный индекс массы тела (ИМТ) нередко соответствовал первой степени ожирения [15, 17, 18, 22].

Очевидно, что появление в клинической практике современных препаратов аналогов инсулина само по себе не может обеспечить целевой гликемический контроль, и результат лечения зависит в том числе и от самих пациентов, тем более что многие из них долго воздерживаются от полного перехода на интенсивную инсулинотерапию. В связи с этим интерес представляют результаты исследования ELEONOR (Evaluation of Lantus Effect ON Optimization of use of single dose Rapid insulin) [17].

Среди первичных целей исследования была сравнительная оценка двух систем мониторинга гликемии, оценивалось влияние программы телемедицины на оптимизацию инсулинотерапии (добавление к гларгину одной инъекции инсулина глулизин перед главным приемом пищи), качество жизни пациентов по различным шкалам. Среди вторичных конечных точек были гликемические профили, изменение массы тела, титрование доз препаратов инсулина и их переносимость, отслеживались случаи эпизодов гипогликемии.

Результаты исследования ELEONOR показали, что после подбора оптимальной дозы инсулина гларгин добавление одной прандиальной инъекции инсулина глулизин, начиная с наиболее проблематичных приемов пищи, позволяет у больных СД 2 типа с изначально недостаточным контролем гликемии на фоне ПССП добиться целевых значений HbA1c при низком риске гипогликемий и повышает качество лечения независимо от подхода к мониторингу уровня гликемии.

Новые результаты применения базальных аналогов инсулина в режиме «базал – болюс» были представлены на последних конгрессах ADA (American Diabetes Associa-



ГКН – глюкоза крови натощак; ППГ – постприандиальная глюкоза крови.
 $p < 0,001$ для всех измерений.

Рис. 3. Динамика показателей гликемии при добавлении инсулина глулизин к терапии базальным инсулином

tion – Американская диабетическая ассоциация) и EASD (European Association for the Study of Diabetes – Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета). Метаанализ пяти исследований, в которых принимали участие 1413 больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем на ПССП и базальном инсулине, подтвердил, что добавление инсулина глулизин к терапии базальным инсулином сопровождается улучшением гликемического контроля (снижением HbA1c, ГПН, ППГ) и увеличением более чем в 3 раза доли пациентов, достигших HbA1c < 7% через 6 месяцев терапии (49,8%), а также низким риском развития гипогликемий, в том числе тяжелых, и минимальным влиянием на массу тела [23] (рис. 3). Кроме того, отдельный анализ показал, что все отмеченное справедливо и для пациентов различного возраста, включая лиц пожилого возраста, у которых особенно опасны гипогликемические эпизоды [24].

Общепризнано, что базально-болюсный режим является наиболее физиологичной стратегией замещения недостатка инсулина [4], но нередко в качестве альтернативы базально-болюсного режима рассматривают лечение готовыми смесями [8].

В 52-недельном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании GINGER (Glulisine in combination with INsulin Glargine in an intEnsified insulin Regimen) изучалась эффективность и безопасность контроля

гликемии у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем на предшествующей терапии готовыми смесями [21]. Пациенты были рандомизированы в группу базально-болюсного режима инсулинотерапии (инсулин глулизин перед основными приемами пищи и инсулин гларгин один раз в сутки) и в группу терапии двухфазным инсулином (НПХ / короткий инсулин или НПХ / инсулин аспарт), вводимым два раза в сутки. Отметим, что на момент включения в исследование более половины пациентов получали метформин: в группе «базал – болюс» – 55,6%, в группе «готовые смеси» – 59,9% ($p = 4086$).

Результаты показали большее снижение уровня HbA1c к концу исследования в группе «гларгин + глулизин» (с 8,62 до 7,31%) по сравнению с группой пациентов, получавших готовые смеси (с 8,51 до 7,71%) ($p = 0,0001$). Важным результатом данного исследования явилось также то, что целевого показателя HbA1c $\leq 7\%$ в группе «Лантус + Апидра» достигли 46,6% пациентов и только 27,9% пациентов – при применении готовых смесей инсулинов ($p = 0,0004$) (рис. 4). Достоверно большее количество пациентов, получавших гларгин в сочетании с глулизином, достигло целевого значения ГПН $\leq 5,5$ ммоль/л по сравнению с пациентами на готовых смесях инсулина (26,0% против 16,6%, $p = 0,0224$). Применение инсулинов Лантус и Апидра в базально-болюсном ре-

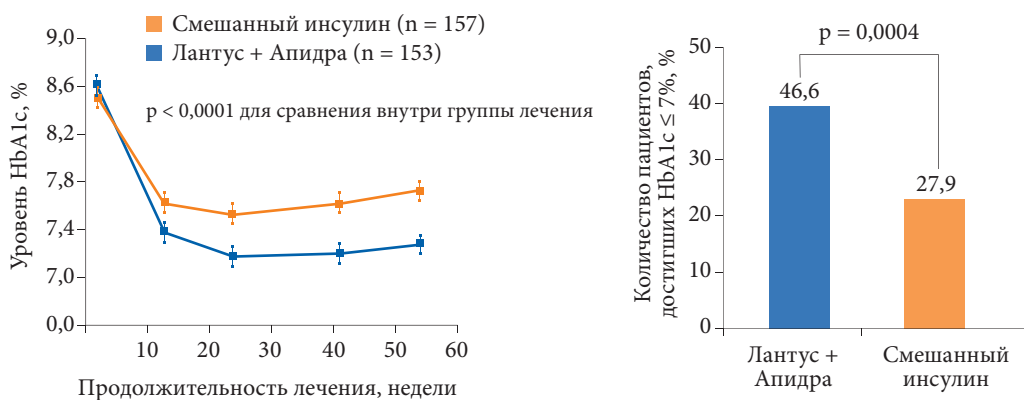


Рис. 4. Исследование GINGER: динамика уровня HbA1c и доля пациентов, достигших HbA1c < 7%

жиме обеспечивало лучший контроль гликемии днем (среднее дневное значение глюкозы в крови $7,5 \pm 1,7$ против $8,2 \pm 2,1$ ммоль/л, $p = 0,0033$), меньшие колебания постпрандиальной гликемии ($7,8 \pm 1,8$ против $8,9 \pm 2,3$ ммоль/л, $p < 0,0001$). Кроме того, к концу исследования у достоверно большего количества пациентов группы «гларгин + глулизин» значения ППГ составили $\leq 7,5$ ммоль/л, по сравнению с пациентами, получавшими готовые смеси инсулина (46,3% против 26,1%, $p = 0,0001$).

Терапия с применением инсулинов Апидра и Лантус сопровождалась меньшим количеством тяжелых гипогликемий по сравнению с терапией готовыми смесями инсулинов – 18 и 30 эпизодов на одного пациента в год (0,11 против 0,22 соответственно).

Несомненно, что на этапе прогрессирования СД 2 типа, как продемонстрировали результаты исследования GINGER, применение базально-болюсного режима инсулинотерапии с использованием препаратов Апидра и Лантус более эффективно, чем инсулинотерапия готовыми смесями инсулинов в двукратном режиме.

Безусловно, подобный результат связан не только с тем, что сама по себе базально-болюсная стратегия инсулинотерапии оптимально воспроизводит физиологическую секрецию инсулина по сравнению с готовыми смесями, но и с тем, что использовались аналоги инсулина (гларгин и глулизин), обладающие улучшенными фармакокинетичес-

кими и фармакодинамическими свойствами.

Результаты девятимесячного наблюдательного исследования LACE (F. Lee и соавт., 2008) также продемонстрировали большую эффективность базально-болюсной терапии инсулинами Лантус и Апидра, а также ее экономические преимущества по сравнению со стандартным режимом двух инъекций смешанного инсулина у больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии [19]. В конце исследования между группами были достигнуты достоверные различия в уровне гликемического контроля: среднее значение HbA1c составило 6,98% против 7,57% в группах лечения инсулином гларгин и глулизин и смешанным инсулином соответственно (HbA1c – 2,27% против 1,68%, $p = 0,009$). При первом варианте инсулинотерапии отмечалась более низкая частота развития эпизодов гипогликемии (36% против 43%). Расчеты показали, что на каждый 1% снижения HbA1c при использовании инсулинов Лантус и Апидра по сравнению со смешанным инсулином затрачивается меньше финансовых средств. Интересны результаты observational исследования GLAD (T. Oroszlan, 2011), включавшего 1690 больных СД 2 типа с субоптимальным контролем на базально-болюсной инсулинотерапии с применением инсулина НПХ и человеческого ИКД. Перевод пациентов на терапию инсулином Лантус и аналогами инсулина ультракороткого действия привел к досто-

верному улучшению показателей углеводного обмена (снижение уровня HbA1c составило $1,6 \pm 1,2\%$, снижение ГПН – $2,5 \pm 2,3$ ммоль/л, снижение ППГ – $3,1 \pm 2,8$ ммоль/л) при низкой частоте эпизодов гипогликемии. Результаты исследования свидетельствуют, что интенсифицированная инсулинотерапия современными аналогами инсулина позволяет достигать хорошего контроля гликемии с низкой частотой эпизодов гипогликемии у больных СД 2 типа с субоптимальным контролем при применении инсулина НПХ и человеческого ИКД [25].

Хотя гибкость базально-болюсного режима инсулинотерапии очевидна, его эффективность и безопасность значительно выше при использовании аналогов инсулина, максимально близко воспроизводящих физиологическую секрецию инсулина.

В этом случае для контроля и предотвращения ППГ доза болюсного инсулина может быть подобрана без существенного воздействия на профиль базального инсулина, что практически невозможно при использовании готовых смесей – препаратов инсулина с относительно большой долей продленного инсулина и с менее физиологичным временным профилем действия. Как результат, в реальной практике, чаще у больных СД 2 типа активного, трудоспособного возраста, при меняющейся потребности в соотношениях двух типов инсулинов, составляющих смесь, намного труднее подобрать дозу, которая была бы эффективна и в то же время безопасна.

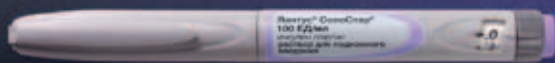
В заключение следует отметить, что достижение целевого гликемического контроля у многих пациентов с СД 2 типа остается и сегодня нелегкой задачей. Широкое внедрение на практике современных стратегий пошаговой интенсификации инсулинотерапии с применением современных аналогов инсулина глулизин (Апидра) и гларгин (Лантус) позволяет достичь более успешного метаболического контроля СД 2 типа, одновременно улучшая качество жизни пациентов. 🌐

Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Шаг навстречу пациенту



рег. удостоверение ЛСР-007047/09 от 07.09.2009 г.

ЛАНТУС® СОЛОСТАР®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09-070909. Торговое название препарата: Лантус® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла. Картриджи смонтированы в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше 6 лет. Способ применения и дозы: Лантус® СолоСтар® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® СолоСтар® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулином средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® СолоСтар® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® СолоСтар® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет (отсутствие клинических данных по применению). Особые указания: Лантус® СолоСтар® 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® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и 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 инъекций может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Частые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может привести к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстрорастворимых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ04. Срок годности: 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

RU/GIA/12/09/01

SANOFI DIABETES

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

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Сердечно-сосудистая форма диабетической автономной нейропатии

К. м. н. Н.А. ЧЕРНИКОВА

Каждый пятый больной сахарным диабетом имеет клинические проявления диабетической автономной нейропатии (ДАН): синусовую тахикардию, снижение вариабельности сердечного ритма, ортостатическую гипотензию, безболевою ишемию и безболевой инфаркт миокарда и др. В статье рассматриваются особенности диагностики сердечно-сосудистой формы ДАН, обсуждаются способы предупреждения развития и прогрессирования этого опасного осложнения сахарного диабета. На примере нейротропного комплекса витаминов группы В (Мильгамма композитум) показана роль активаторов транскетолазы как патогенетической терапии, направленной на блокирование конечных продуктов гликирования у больных сахарным диабетом с диабетической нейропатией.

Диабетическая нейропатия (ДН) в различной форме встречается у 30–100% пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Традиционно основное внимание уделяется сенсо-моторной форме ДН, обуславливающей развитие синдрома диабетической стопы, в то время как диабетической автономной нейропатии (ДАН) внимания уделяется относительно мало. Однако наряду с другими поздними осложнениями СД, сердечно-сосудистая форма ДАН относится к основным причинам инвалидизации и смерти этих больных. Кроме того, ДАН может проявляться ортостатической гипотонией, снижением вариабельности сердечного ритма, повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое; без-

болевой ишемией и инфарктом миокарда; неадекватной реакцией ЧСС и артериального давления (АД) на физическую нагрузку; удлинением интервала QT; дисфункцией левого желудочка. Примерно 20% больных СД как 1, так и 2 типа имеют клинические проявления ДАН. Поражение сердца значительно снижает качество и прогноз жизни пациента за счет высокой частоты развития безболевых форм инфаркта миокарда и угрожающих жизни аритмий. Поражение сердца при СД обусловлено рядом нарушений метаболических процессов в миокарде и проводящей системе, что происходит вследствие не только гипергликемии, но и повышенной утилизации свободных жирных кислот, тканевой гипоксии, нарушений кровоснабжения, микроангиопатии

и других факторов. Смертность больных, имеющих проявления автономной сердечно-сосудистой нейропатии, за 10-летний период составляет 25%, по сравнению с 4% у лиц с СД, не имеющих данного осложнения [2, 3].

Сердечно-сосудистая форма ДАН делится на субклиническую, выявляемую только с помощью тестов, и клиническую. Разберем отдельно все названные проявления сердечно-сосудистой формы ДАН.

Синусовая тахикардия

Она может возникнуть как в спокойном состоянии, так и при волнении или физической нагрузке. У здорового человека частота сердечных сокращений составляет 60–70 ударов в минуту. При синусовой тахикардии ЧСС может достигать 120 и более ударов в минуту, в том числе в период покоя ночью. Напротив, при физической нагрузке сердце оказывается неспособным существенно увеличить частоту сокращений, что ведет к дефициту кислорода и питательных веществ в интенсивно функционирующих органах и тканях.

Вариабельность сердечного ритма

При сердечно-сосудистой форме ДАН может наблюдаться фиксированный сердечный ритм, или «тотальная денервация сердца» –



отсутствие четкой зависимости частоты сердечного ритма от физической активности и фазы дыхания. Например, глубокий вдох не сопровождается учащением сердечного ритма, как это наблюдается в норме. Рекомендуется записать ЭКГ в течение 1 минуты на одном из отведений, затем найти разницу между самым большим и самым коротким интервалами R-R. Если эта разница составляет менее 7 мм, можно предполагать автономную кардиопатию.

Ортостатическая гипотензия

Для ортостатической гипотензии (снижение АД более чем на 20% от исходного уровня после перехода из горизонтального положения в вертикальное) характерны слабость, головокружение, синкопальное состояние, зрительные нарушения, бледность кожных покровов при переходе пациента из положения лежа в положение стоя. В некоторых случаях гипотензия остается бессимптомной. Важно проводить дифференциальную диагностику с гипогликемическими состояниями. Характерно, что артериальная гипотония при ДАН не сопровождается компенсаторной тахикардией. Артериальная гипотония также может быть спровоцирована приемом лекарственных средств: трициклических антидепрессантов, диуретиков, вазодилататоров. Иногда ортостатическая гипотония проявляется длительной головной болью и резким снижением трудоспособности в утренние часы. Интенсивность головной боли снижается после перехода в горизонтальное положение, часто приносит облегчение вынужденное положение, когда голова находится ниже туловища или на его уровне (многие пациенты не используют подушку во время сна). В ряде случаев применение стандартного набора препаратов для лечения головной боли оказывается неэффективным. Больным СД 2 типа, имеющим эпизоды ортостатической гипотензии, следует соблюдать некоторые правила осторожности [4]:

- избегать резких перемен положения тела;
- собираясь встать с кровати, необходимо посидеть несколько секунд (глубоко подышать, сосчитать до 10);
- вставая со стула, кресла и т.п., также не нужно спешить.

Безболевого инфаркт миокарда

Безболевого ишемия, или безболевого инфаркт миокарда, регистрируется в 45–65% случаев диабетической автономной нейропатии по сравнению с 4,1% больных СД без признаков нейропатии. Типичная клиническая картина острого поражения миокарда характеризуется чрезвычайно интенсивным болевым синдромом, что помогает врачу правильно поставить диагноз и быстро начать лечение. У пациента с СД болевая чувствительность резко снижена, поэтому инфаркт миокарда нередко протекает без выраженных болей и на фоне обычной рабочей активности пациента. Даже в отсутствие болей тяжелое поражение миокарда может закончиться внезапной смертью и развитием сердечной недостаточности. Механизм развития безболевого ишемии комплексный и не до конца уточнен. В его основе лежит дисфункция кардиальных афферентных нервных волокон и измененный порог болевой чувствительности. Исследование, проведенное с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для измерения церебрального кровотока как показателя региональной нейрональной активности, свидетельствовало о том, что нарушение передачи афферентного сигнала в результате автономной дисфункции связано с падением трансмиссии сигнала от таламуса к фронтальной коре головного мозга [5]. По результатам исследования DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes), в которое были включены 1123 пациента с СД 2 типа, кардиальная форма автономной нейропатии была четким прогностическим критерием развития ишемии миокарда [6].

Одной из возможных причин внезапной смерти может быть тяжелая бессимптомная ишемия, индуцирующая развитие летальных аритмий.

Патологическое удлинение интервала QT, продолжительность которого регулируется вегетативной нервной системой, также ассоциировано с повышенным риском фатальных нарушений сердечного ритма.

Необходимо отметить, что кардиальная форма автономной диабетической нейропатии не всегда является независимым фактором риска внезапной смерти, так как часто сочетается с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне коронарного атеросклероза.

Диагностика сердечно-сосудистой формы ДАН

В настоящее время диагностика данной формы ДАН проводится на основании исследования кардиоваскулярных рефлексов, так называемых 5 стандартных тестов по Ewing, предложенных в 1975 г. [4] и одобренных на конференции по диабетической нейропатии в 1988 г. в Сан-Антонио. Использование данных тестов может быть достаточным для выявления раннего, субклинического поражения вегетативной нервной системы. Однако в дополнение для диагностики сердечно-сосудистой формы ДАН возможно исследование variability ритма сердца (VРС) и измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT [6, 7]. При этом подчеркнем, что удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфичным маркером сердечно-сосудистой формы ДАН. Измерения только интервала QT и дисперсии интервала QT недостаточно для постановки диагноза, однако этот фактор является ценным вспомогательным критерием.

На доклинической стадии сердечно-сосудистой формы ДАН может присутствовать целый ряд метаболических нарушений в миокарде, в том числе приводящих к развитию диастолической дис-

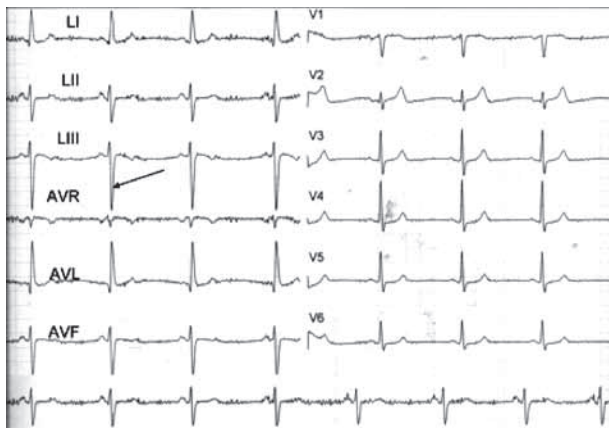


Рис. Результаты ЭКГ пациента с недавно диагностированным СД 2 типа

функции [8]. Тем не менее структурные изменения сердца и нарушения его насосной функции часто отсутствуют, и ранняя диагностика ДАН с поражением сердечно-сосудистой системы может основываться только на небольших изменениях электрокардиограммы (ЭКГ). Так, при анализе ЭКГ в 12 отведениях могут выявляться изменения Р-волны (например, увеличение продолжительности Р-волны, удлинение интервала PR), изменения атриовентрикулярной проводимости, аритмия [9], также возможны изменения, указывающие на наличие легкой гипертрофии левого желудочка.

На рисунке представлена ЭКГ от 2005 г. 48-летнего пациента, наблюдающегося в течение 7 лет на нашей кафедре. При первичном обследовании в 2005 г. у него был диагностирован СД 2 типа с уровнем HbA1c 7,2%, гликемией натощак 7,3 ммоль/л, при этом на ЭКГ было выявлено углубление зубца S в III отведении и увеличение R в aVL-отведении, что могло указывать на наличие гипертрофии левого желудочка; никаких признаков сердечно-сосудистой формы ДАН выявлено не было. Однако при проведении стресс-ЭКГ была выявлена 2 мм депрессия сегмента ST. При эхокардиографии выявлена легкая гипертрофия левого желудочка (индекс массы = 126 г/м²) и нарушение релаксации левого желудочка (отношение скоростей

раннедиастолического и позднедиастолического трансмитрального кровотока (E / A) < 1) при сохраненной систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) > 60%). В связи с выявленным высоким сердечно-сосудистым риском пациент находился под регулярным наблюдением на кафедре, начал выполнять рекомендации по диете и терапии СД, получать гипотензивную, антиагрегантную и гиполипидемическую терапию. В результате на протяжении 7-летнего наблюдения СД остается хорошо компенсированным, а ЭКГ – неизменной, никаких клинических или ЭКГ-признаков сердечно-сосудистой формы ДАН не обнаруживается.

В связи с вышеизложенным для пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа с нормальной ЭКГ покоя остается крайне актуальным вопрос ранней диагностики скрытых «немых, безболевых» повреждений миокарда. Кроме того, по данным современных обзоров, точность в постановке правильного диагноза при стресс-ЭКГ составляет 79%, а проведение коронарной ангиографии при наличии показаний является «золотым стандартом» диагностики безболевых ишемий у пациентов с СД, как было опубликовано в недавнем научном заявлении Американской кардиологической ассоциации [10].

Среди основных ЭКГ-проявлений сердечно-сосудистой формы ДАН выделяют следующие:

- синусовая тахикардия;
- удлинение интервала QTc;
- измененная вариабельность сердечного ритма;
- гипертрофия левого желудочка;
- дисперсия интервала ST;
- инверсия положительного зубца T;
- псевдокоронарный подъем сегмента ST.

Крайне важными для своевременной диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при СД являются и другие обследования и консультации специалистов, которые приведены ниже:

1. Консультации невропатолога и кардиолога.

2. Применение специальных вопросов позволяет лучше разобраться и выявить основные признаки данной формы ДАН.

3. Эхокардиография позволяет оценить ряд необходимых параметров функционального состояния сердечной мышцы.

4. Проведение специфических тестов – проба с применением бета-адреноблокаторов, проба с физической нагрузкой – позволяет оценить влияние автономной нервной системы на сердце и сосуды.

5. Электронейромиографическое исследование включает в себя комплекс относительно самостоятельных методик, направленных на диагностику диабетической нейропатии в ее «зародыше», то есть на выявление нарушений на доклиническом уровне.

Многочисленными исследованиями показано, что наиболее значимыми факторами, коррелирующими с прогрессированием и риском развития сердечно-сосудистой формы ДАН, являются следующие:

- неудовлетворительная компенсация СД;
- длительность заболевания;
- наличие других осложнений СД;
- избыточная масса тела;
- андронидный тип ожирения;
- артериальная гипертензия;
- курение.

Анализируя все вышеизложенное, возникает вопрос, каким образом можно предупредить развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой формы диабетической нейропатии?

Ответ однозначен: для этого необходимо добиться стойкой компенсации СД и находиться в постоянной взаимосвязи с лечащим врачом, под контролем которого проводится лечение.

Лечение сердечно-сосудистой формы ДАН

Лечение сердечно-сосудистой формы ДАН должно быть комплексным и включать в себя несколько этапов:

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Реклама



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



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

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



1. Достижение индивидуального целевого уровня гликемии.
2. Назначение сопутствующей необходимой при СД 2 типа терапии (статины, гипотензивная, антиагрегантная терапия и др.).
3. Назначение симптоматической терапии с целью устранения имеющихся проявлений ДАН.
4. Патогенетическая терапия ДАН. Многолетние исследования показали, что адекватная и своевременная терапия СД с поддержанием уровня сахара, близкого к нормогликемии, значительно снижает выраженность диабетической нейропатии [1]. Однако и при компенсированном углеводном обмене у части больных развивается ДАН. Это указывает на то, что даже незначительные и кратковременные колебания сахара крови могут приводить к развитию изменений вегетативной нервной системы, и подчеркивает необходимость проведения дополнительной терапии, в том числе и профилактической. Говоря о терапии сердечно-сосудистой формы ДАН, необходимо отметить, что при этом состоянии в основном назначается симптоматическая терапия. Так, при выраженной тахикардии покоя применяются препараты из группы бета-адреноблокаторов или антагонисты кальция (верапамил). При ортостатической гипотензии активно рекомендуются немедикаментозные методы лечения: плавание, контрастный душ, богатая солью диета, кофеин, компрессионный трикотаж (чулки, колготки) [4]. Из медикаментов применяются препараты, повышающие эндогенную активность симпатической нервной системы: монотерапия альфа-адреномиметиками или их комбинации с дигидроэрготамином, эфедрином. Отдельного внимания заслуживает терапия антиоксидантами, направленная на ликвидацию окислительного стресса у больных СД. Такое лечение сопровождается повышением уровня оксида азота в сыворотке крови, снижением степени выраженности клинических симптомов, обусловленных

дисфункцией эндотелия. Именно поэтому одним из основных направлений лечения диабетической нейропатии является назначение антиоксидантов – витаминов группы В. Нейротропное действие витаминов группы В доказано результатами многочисленных клинических исследований, в которых было показано, что между распределением тиамин в глюкозозависимых клетках и расщеплением глюкозы существует непосредственная взаимосвязь [11, 12]. Бенфотиамин в нервной ткани способствует повышению активности ферментных систем и нейтрализации конечных продуктов гликирования, оказывает влияние на дегенеративные процессы в нервном волокне. Пиридоксин также участвует в метаболизме белка (синтез норадреналина и серотонина) и частично в метаболизме жировой ткани [11, 12]. С практической точки зрения целесообразно применение комбинированных нейротропных комплексов витаминов группы В, что значительно упрощает процедуру лечения больных. Использование в клинике препарата Мильгамма композитум (содержит по 100 мг бенфотиамин и пиридоксин) может предотвратить образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (в частности сорбитола) и повысить активность транскетолазы [11]. Пиридоксин является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани. В одном из российских исследований, проведенных в Ростове-на-Дону, были обследованы 103 пациента с метаболическим синдромом (возраст составил от 36 до 72 лет). У 10 из них имелось нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), у 80 – СД 2 типа средней продолжительностью $7,36 \pm 0,41$ года, у 13 больных не было обнаружено нарушений углеводного обмена. Диагноз автономной нейропатии (АН) ставился при выявлении ее сердечно-сосудистой формы методом кардиоинтервалографии

по Р.М. Баевскому [13]. В зависимости от наличия этого осложнения больные были разделены на две группы: в первую группу вошли 27 пациентов без электрофизиологических признаков АН, вторую группу составили 76 больных с сердечно-сосудистой АН. У всех пациентов, у которых в ходе кардиоинтервалографии была выявлена АН (вторая группа), метаболический синдром сопровождался выраженными нарушениями углеводного обмена в виде СД 2 типа. Большую часть первой группы (без изменений вариабельности сердечного ритма) составили больные без нарушений обмена углеводов или с НТГ. Из обследованных больных СД 2 типа, развившегося на фоне метаболического синдрома, у подавляющего большинства – 95% – имелись признаки АН [14]. Из кардиоваскулярных симптомов у пациентов второй группы преобладала липотимия – внезапное легкое затуманивание сознания, головокружение, звон в ушах (71%), у 34% наблюдались дискомфорт или боли в области сердца. После 6-недельного курса патогенетической терапии улучшение самочувствия и субъективных проявлений АН отметили 59% больных, получавших монотерапию бенфотиамином, 62% и 78% получавших двойную терапию – «бенфотиамин + тиаоктовая кислота». Наилучший ответ на лечение отмечен со стороны симптомов липотимии. Так, частота обмороков уменьшилась в 5 раз (с 71 до 14%), что указывает на положительные изменения функции вегетативной нервной системы [15]. Подводя итоги вышеизложенному, отметим, что применение Мильгаммы композитум в качестве монотерапии, а также использование комбинаций Мильгаммы композитум и Тиогаммы оказывает эффективное патогенетическое действие у пациентов с сердечно-сосудистой формой ДАН [12, 14], что делает эти препараты средствами выбора в терапии этого осложнения СД. ❁

IX конгресс «Мужское здоровье»

Санкт-Петербург, 1-3 июля 2013 года

Научная тематика конгресса:

1. Мужское здоровье и общество
2. Сложные случаи в урологии и андрологии: круглые столы
3. Заболевания органов половой системы у мужчин
4. Урогенитальная реконструкция: микрохирургические операции в андрологии
5. Современные аспекты коррекции симптомов нижних мочевых путей
6. Сексуальные расстройства у мужчин
7. Инновационные разработки и фундаментальные научные исследования в диагностике и лечении андрологических заболеваний
8. Семейное бесплодие
9. Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний предстательной железы
10. Эндокринологические аспекты мужского здоровья: метаболические нарушения у мужчин, гипогонадизм, ЗГТ у мужчин, проблемы мужского климакса
11. Хроническая тазовая боль
12. Влияние заболеваний различных органов и систем на качество жизни мужчин: междисциплинарный подход
13. Профилактические аспекты мужского здоровья
14. Актуальные вопросы педиатрической андрологии

Во время работы конференции планируется проведение выставки и спутниковых симпозиумов фирм-спонсоров.
Взнос участника конгресса составляет **4000** рублей.

Место проведения: гостиница Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские Ворота, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, 97 А

Срок подачи тезисов: до 15 мая 2013 года по e-mail: roo.rusmh@gmail.com, marina.lal@mail.ru

Тезисы, поступившие после 15 мая 2013 года, рассматриваться и публиковаться не будут!

Подробности на сайте: <http://www.rusmh.org>

Лучшие работы и доклады, представленные на конгрессе, отобранные Междисциплинарным советом, традиционно будут отмечены специальными премиями и дипломами.

**Предусматривается
проведение
торжественного
гала-банкета**

Технический организатор: 000 «Научно-методический организационный медицинский центр»

Координаты оргкомитета:
(499) 432-96-22 Лалабекова Марина Валерьевна –
исполнительный директор, e-mail: marina.lal@mail.ru

(499) 432-96-22 Охоботов Дмитрий Александрович –
ученый секретарь РОО «Мужское здоровье»,
e-mail: 14072003m@gmail.com



¹ ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава РФ,
кафедра нервных
болезней

² ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава РФ,
кафедра
эндокринологии

³ ФГБУ «Федеральное
бюро медико-
социальной
экспертизы»,
г. Москва

Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии

Д. м. н., проф. И.А. СТРОКОВ¹, А.С. ФОКИНА², В.А. ГОЛОВACHEВА¹,
О.С. ФЕДОРОВА³

Почти половина больных сахарным диабетом (СД) страдают дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатией (ДПН). Для профилактики и лечения ДПН наиболее широко используются антиоксиданты – препараты, воздействующие на основное звено патогенеза поздних осложнений СД. В обзоре рассматривается доказательная база клинического применения инъекционных и таблетированных форм препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у пациентов с СД и ДПН, приводится алгоритм лечения таких пациентов.

Число больных сахарным диабетом (СД) быстро увеличивается во всех странах мира и, по прогнозам экспертов, к 2030 г. составит 439 млн человек [1]. Различные варианты диабетического поражения периферических нервов и ЦНС являются типичными осложнениями СД [2, 3]. По данным различных исследований, около 50% популяции больных СД имеют дистальную симметричную сенсорно-моторную полинейропатию (ДПН), которая является самым частым вариантом диабетической нейропатии и приводит к развитию болевого синдрома, нарушениям чувствительности, формированию язв стопы, снижению трудоспособности, ухудшению качества жизни и увеличению смертности [2, 4–7]. Это заболевание характеризуется прогрессирующей гибелью чувствительных, двигательных и автономных нервных волокон периферических нервов и определяется как симптомная или субклиническая доказуемая нейропатия, которая развивается при наличии

СД в отсутствие других причин для развития периферической нейропатии. К факторам риска развития ДПН относятся плохой контроль гликемии, 1 тип и длительность СД, избыточный вес. Определенную роль в развитии ДПН играют артериальная гипертензия, возраст, курение, дислипидемия, низкий уровень инсулина и С-пептида [7–9].

Усиление контроля гликемии у больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики [10–12]. Показано, что у больных СД 2 типа компенсация углеводного обмена приводит к увеличению активности антиоксидантных ферментов и уменьшению выраженности окислительного стресса [13]. В обзоре проспективных исследований влияния уровня гликемии на ДПН подчеркнуто, что длительное поддержание нормогликемии у больных СД способно улучшить функцию сома-

тических и автономных нервов [14]. В обзоре, основанном на анализе результатов представленных в Кохрановской базе данных исследований по изучению влияния усиления контроля СД на ДПН, сделан вывод, что больные с 1 и 2 типами СД по-разному отвечают на хороший контроль гликемии [15]. При 1 типе СД (1228 больных) хороший контроль гликемии достоверно уменьшал риск развития ДПН, в то время как у больных 2 типом СД (6669 больных) не отмечено достоверного изменения вероятности развития ДПН. Авторы особо подчеркивают, что усиление контроля гликемии чревато развитием гипогликемических состояний и при назначении интенсивной терапии инсулином необходимо взвешивать отношение «риск/польза». Это особенно важно, если учитывать результаты исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в ходе которого была показана возможность увеличения смертности при использовании у больных СД 2 типа интенсивной терапии инсулином, при отсутствии существенного влияния на риск развития микрососудистых нарушений [16]. Тем не менее не вызывает сомнения, что хороший контроль СД является приоритетным в профилактике развития ДПН, лечение ДПН должно быть основано также на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток.

Развитие клеточной патологии при СД связано с окислительным стрессом, обусловленным развитием при гипергликемии метаболических и сосудистых нарушений. Согласно современным представлениям, в формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет блокада гексозоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, в частности глюкозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов гликирования (AGEs), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функции структур нервных клеток. Причиной блокады обмена глюкозы является активизация специальных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов – супероксидом. Именно окислительный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне слабости собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов), ответственен за нарушение обмена глюкозы [17–19]. В определенной мере эту теорию подтверждают факты, свидетельствующие о наличии зависимости сроков развития ДПН у больных СД от полиморфизма определенных генов. Обнаружена связь между сроками развития ДПН и полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [20–22].

Патогенетическая терапия ДПН определяется современными представлениями о механизмах формирования поздних осложнений СД, подчеркивающих взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов, что неоднократно рас-

сматривалось в литературе [4, 23]. Детальный анализ многочисленных исследований, посвященных использованию различных методов фармакологического лечения ДПН, показывает: наиболее доказанной является эффективность антиоксидантной терапии [24, 25]. Антиоксиданты – препараты, способные уменьшать окислительный стресс, действующие на основное звено патогенеза и осуществляющие таким образом профилактику и лечение поздних осложнений СД, – наиболее широко используются для лечения ДПН во всем мире. Среди разнообразных препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее изученной, с подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях действием, является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК). Возможность АЛК уменьшать позитивную и негативную нейропатическую симптоматику при ДПН многократно подтверждена в контролируемых исследованиях [26, 27]. АЛК – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [28]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается преимущественно из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает главные терапевтические эффекты, в частности за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что восстановленная АЛК снижает содержание свободных радикалов, в том числе супероксида, уменьшает активность перекисного окисления липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы и каталазы,

улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) в седалищном нерве, снижает выраженность апоптоза в шванновских клетках, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [29–33]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации транскрипционного ядерного фактора каппа-В (NF-κB), улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [34–37].

Клиническая фармакокинетика АЛК детально изучена у здоровых добровольцев и больных СД [38]. Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличались у здоровых людей и больных СД, наблюдалась линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого внутривенно препарата от 200 до 1200 мг. При приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 50–600 мг. При использовании таблетированной формы АЛК быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40–90 минут, причем концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик. Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует, по данным разных авторов, от 27 до 55%. АЛК быстро элиминируется из плазмы, откуда поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата. Только небольшое количество АЛК в неизменном виде выводится почками, в основном же она подвергается бета-окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов.



Клиническое применение АЛК для лечения ДПН началось в 50-е годы прошлого столетия, а первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое), можно считать проведенное в Германии исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [39]. В этом исследовании у 328 амбулаторных пациентов с СД 2 типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК. Больные были разделены на 4 группы: пациенты трех групп получали инфузии АЛК в дозе 100, 600 или 1200 мг в сутки, пациенты четвертой группы получали плацебо (14 инфузий в течение 3 недель). Основным критерием оценки ДПН служила шкала общей симптоматики (Total Symptom Score, TSS), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 часов основных позитивных нейропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [40]. В качестве дополнительных критериев использовали Гамбургский опросник по болевому синдрому (Hamburg Pain Adjective List, HPAI) и результаты осмотра больного врачом с подсчетом баллов по шкале нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS) для оценки негативной нейропатической симптоматики (рефлексы, чувствительность различных модальностей). Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг достоверно снижался через 3 недели по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). Показатель по опроснику HPAI достоверно снижался через 3 недели при введении 600 и 1200 мг по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Число баллов по шкале NDS значительно, но не достоверно уменьшалось только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК, по сравнению с плацебо. Исследование ALADIN позволило сделать несколько важных заключений. Признаны адекватны-

ми использовавшиеся в исследовании критерии оценки ДПН, затем они применялись в последующих работах, особенно это относится к шкале TSS. Доказана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной, так как доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Наконец, впервые в контролируемом исследовании показаны достоверная эффективность и высокий профиль безопасности лечения ДПН внутривенным введением АЛК.

В проведенном в Германии исследовании ALADIN III у двух амбулаторных групп больных СД 2 типа (167 и 174 пациентов соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 недель [27]. Однако различие между группой больных, получавших АЛК, и группой плацебо было существенно менее значительным ($p = 0,033$). Возможно, это связано с техническими ошибками при подсчете баллов по шкале TSS (в исследовании принимало участие большое количество – 70 – медицинских центров). Значительно большая эффективность плацебо в этом исследовании по сравнению с ALADIN подтверждает это предположение. В исследовании ALADIN III для анализа динамики силы мышц, рефлексов и порогов чувствительности использована шкала «нейропатических повреждений» (Neuropathy Impairment Score, NIS), более подробная, чем шкала NDS. Баллы по шкале NIS снижались через 3 недели лечения внутривенным введением АЛК более значительно, чем в группе, получавшей плацебо ($p = 0,02$). Исследование ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной нейропатической симптоматики и показало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2 типа с ДПН.

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy trial) проводилось

в России с той же целью, что и исследование ALADIN, но имело целый ряд особенностей дизайна [41, 42]. Обследовали, с тестированием по шкалам TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения), 120 больных СД 1 и 2 типов с симптомной ДПН, которые были разделены на две группы. В течение 3 недель пациенты первой группы получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг, а второй – внутривенно плацебо (0,04 мг рибофлавина). Отметим следующие важные особенности исследования: 1) госпитализация больных на месяц, что обеспечило постоянный контроль гликемии, соблюдение диеты, стандартные физические нагрузки и, таким образом, хороший контроль СД; 2) высокий исходный уровень баллов по шкале TSS (не менее 7,5 балла) (в предыдущих исследованиях исходный уровень был от 5 баллов), что обеспечивало гораздо больший возможный диапазон изменений шкалы TSS; 3) предварительное обучение эндокринологов и неврологов, принимавших участие в исследовании, что обеспечило стандартную оценку шкал TSS и NIS в процессе лечения, причем тестирование в одно и то же время дня в ходе всего исследования проводил один врач-невролог; 4) в течение первой недели пациенты обеих групп получали плацебо (период «отмывки»); за этот период счет баллов по шкале TSS не должен был снижаться более чем на 3 балла или достигать величины меньшей, чем 5 баллов, что позволило исключить плацебо-респондеров. Из дополнительных показателей оценивали электромиографические (ЭМГ) характеристики, пороги вибрационной, болевой и температурной чувствительности и вариабельность сердечного ритма при глубоком дыхании с использованием аппарата CASE IV в начале и по окончании исследования. Среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на $5,72 \pm 1,53$ в группе, получавшей АЛК, и лишь на $1,82 \pm 1,92$ в группе плацебо ($p < 0,001$). Достоверное различие между группами по среднему ко-



личеству баллов шкалы TSS появилось только на четвертой неделе лечения. Анализ динамики баллов по каждому отдельному симптому (боль, жжение, онемение, парестезии) в процессе лечения показал достоверное уменьшение выраженности всех симптомов на четвертой неделе в группе, получавшей АЛК, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Счет баллов по шкале нейропатических нарушений в ногах (Neuropathy Impairment Score Low Limb, NISLL) уменьшился на $2,70 \pm 3,37$ балла в группе, получавшей АЛК, и только на $1,20 \pm 4,14$ в группе плацебо ($p < 0,05$). Из ЭМГ-показателей отмечено достоверное улучшение (уменьшение) только дистальной латенции при стимуляции *n. suralis* ($p < 0,05$). Не выявлено статистически достоверных изменений порогов вибрационной, болевой и температурной чувствительности, а также вариабельности сердечного ритма. Изучение эффективности амбулаторного трехнедельного внутривенного введения АЛК больным СД ($n = 241$) в сравнении с внутривенным введением плацебо ($n = 236$) с тестированием по шкалам TSS и NIS в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы выполнено в исследовании NATHAN II (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy II), результаты которого подтвердили высокую эффективность АЛК при ДПН [25, 26]. Стандартный метод и сроки введения АЛК в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [26]. Эффективность применения АЛК, оцененная по шкале TSS, была статистически достоверно выше, чем на фоне плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% отмечено у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение.

Метаанализ динамики симптомов по шкале NIS проводился только для 3 исследований, так как в исследовании ALADIN шкала NIS не использовалась. Разница в счете баллов по шкале NIS между группами АЛК и плацебо не достигла уровня статистической значимости. Что касается отдельных симптомов, включенных в шкалу NIS, достоверная разница была получена в отношении болевой и тактильной чувствительности и ахилловых рефлексов. Различий в побочных эффектах лечения между группами не выявлено. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) имеет низкую вероятность развития побочных эффектов и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной нейропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Важным представляется вопрос о длительности действия стандартного курса 14–15 инфузий АЛК на позитивную нейропатическую симптоматику. В исследовании, проведенном в России, показано, что в течение первого месяца после окончания трехнедельного внутривенного введения АЛК наблюдается дальнейшее улучшение состояния, при этом эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев [43].

Направления исследования эффекта таблетированных форм АЛК при ДПН можно разбить на 3 группы: 1) изучение эффекта непродолжительного приема таблеток АЛК (недели – месяцы); 2) изучение эффекта таблеток АЛК (в течение нескольких месяцев), принимаемых после внутривенного введения препарата в течение 3 недель; 3) изучение эффекта длительного приема таблеток АЛК (годы) на течение ДПН.

В исследовании ORPIL (Oral Pilot) изучали эффективность перорального приема АЛК 3 раза в день в течение 3 недель (суммарная суточная доза 1800 мг) в группе из 12 больных СД 2 типа с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [25, 27].

При назначении максимальной дозы 1800 мг исходили из того, что уровень АЛК в плазме при приеме 1800 мг перорально соответствовал уровню АЛК в плазме при внутривенном введении 600 мг препарата. Отмечено статистически значимое более выраженное снижение баллов по шкале TSS в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p = 0,021$). Баллы по опроснику HPAL изменялись в обеих группах без достоверных различий. Счет по шкале NDS достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p = 0,025$). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечено. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку. Основной вывод исследования заключается в том, что уменьшение симптомов ДПН можно получить не только при начальном введении АЛК внутривенно, но и при лечении ДПН сразу назначением АЛК в таблетках в дозе 1800 мг в сутки.

В исследовании DEKAN (DEutsche Kardiale Autonome Neuropathie) в течение 4 месяцев у 73 больных СД 2 типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная суточная доза 800 мг), либо плацебо. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась [27].

Целесообразность длительного приема таблетированных форм АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [27]. В течение 2 лет таблетки АЛК получали две группы больных СД 1 и 2 типа: одна группа ($n = 18$) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая ($n = 27$) – в дозе 600 мг один раз в день. Третья группа исследования ($n = 20$) получала таблетки плацебо. Результаты исследования показали увеличение CPB по чувствительному нерву (*n. suralis*) у пациентов обеих групп, принимавших

эндокринология



таблетки АЛК, по сравнению с плацебо-контролем. Потенциал действия *n. suralis* достоверно увеличился только в группе больных, получавших 600 мг АЛК ($p < 0,05$), а СРВ по двигательному нерву (*n. tibialis*) достоверно возросла по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Через 2 года терапии не отмечено различий между группами по шкале NDS. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании SYDNEY II принимал участие 181 пациент из России и Израиля. В течение 5 недель после недельного периода «отмывки» 45 пациентов получали один раз в день АЛК 600 мг (1-я группа), 47 человек – 1200 мг (2-я группа), 46 больных – 1800 мг (3-я группа) и 43 пациента получали плацебо (оценивали стабильность баллов по шкале TSS) [44]. Проведен анализ динамики неврологической симптоматики по шкалам TSS, NSC (Neuropathy Symptoms and Change – шкала нейропатических симптомов и изменений) и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в 1-й группе на 4,9 балла (51%), во 2-й группе – на 4,5 балла (48%) и в 3-й группе – на 4,7 балла (52%). В группе плацебо-контроля отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ($p < 0,05$) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют: улучшение при приеме АЛК в таблетированной форме не является дозозависимым, суточная доза 600 мг АЛК оптимальна с точки зрения соотношения «риск/улучшение». Следует обратить внимание на то, что в исследовании ORPIL АЛК в суммарной суточной дозе 1800 мг назначалась в виде трехкратного приема по 600 мг, а в исследовании SYDNEY II препарат назначали в виде однократного приема, следовательно, достижение и поддержание концентрации АЛК в плазме и тканях могли быть различными в этих двух исследованиях. Длительность клинического эффекта курса лечения таблетированной формой АЛК не изучена. В выполненном в России исследовании (ди-

зайн исследования не соответствует принципам доказательной медицины) показано, что эффект после проведения курса лечения таблетированной формой АЛК сохраняется в течение 3 месяцев [45]. В исследовании ISLAND (IrbeSartan and Lipoic Acid in eNdotelial Dysfunction) пероральный прием АЛК в дозе 300 мг в течение 4 недель в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом приводил к увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, что сопровождалось уменьшением содержания в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1. Таким образом, показано действие АЛК на эндотелиальную дисфункцию, реализующееся через влияние на противовоспалительные и антитромботические механизмы [46]. Побочные эффекты АЛК обычно не являются тяжелыми, и их частота дозозависима. При внутривенном введении АЛК в исследовании ALADIN I побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозировке 1200 мг (32,6%), чем при дозировке 600 мг (19,8%) и введении плацебо (20,7%). В исследовании SYDNEY II побочные явления (тошнота, диарея и головокружение; наиболее часто – тошнота) отмечены при дозе АЛК 600 мг – в 13% случаев, при дозе 1200 мг – в 21% случаев и при дозе 1800 мг – в 48% случаев. Предположительно, столь высокая частота побочных эффектов при дозе АЛК 1800 мг объясняется однократным приемом препарата. Описано несколько случаев развития у больных СД на фоне приема АЛК аутоиммунного инсулинового синдрома, который характеризовался частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину. Возможность появления аутоиммунного инсулинового синдрома определяется наличием у пациентов гаплотипов HLA-DRB1*0406 и HLA-DRB1*0403 [47, 48]. Результаты проведенных клинических исследований позволили разработать алгоритм лечения больных СД, имеющих ДПН, препаратами альфа-липоевой кислоты. Лечение

начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), инфузии АЛК обычно проводят в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва; такие циклы повторяются 3 раза. Использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, так как результаты применения доз 600 мг и 1200 мг оказались аналогичными. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволяет добиться существенного улучшения состояния больных в подавляющем большинстве случаев. При инфузиях АЛК не следует забывать о необходимости затемнения емкости с раствором (АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность), для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором АЛК фольгой. Некоторые фирмы выпускают АЛК в виде уже готового для введения раствора во флаконах из темного стекла. Одним из широко используемых и хорошо зарекомендовавших себя препаратов АЛК (тиоктовой кислоты) является Берлитион®, представленный на российском рынке компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини». До настоящего времени Берлитион® отличался от других препаратов тем, что производился в дозировке 300 мг. Однако с марта 2013 г. Берлитион® будет выпускаться в ампулах в дозировке 600 мг. Таким образом, рекомендованная при выраженной парестезии суточная доза 600 мг будет содержаться в 1 ампуле, что повысит удобство применения препарата в клинической практике. Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные об эффективности внутривенного введения и приема таблетированной формы АЛК позволяют считать, что альфа-липоевая кислота действует на патогенетические механизмы формирования ДПН, а клиническое улучшение состояния больных с ДПН при лечении АЛК является доказанным. ●

Литература
→ С. 78–79

Берлитион® 300




Тиоктовая кислота

**АНТИОКСИДАНТ
НУЖНОГО КАЛИБРА!**



**Ваш выбор в лечении
диабетической полинейропатии**

Тиоктовая кислота

-  Способствует нормализации проведения нервных импульсов и ослабляет проявления полинейропатии
-  Улучшает эндоневральный кровоток
-  Способствует восстановлению температурной, тактильной и болевой чувствительности



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Полная информация по препарату содержится
в инструкции по медицинскому применению.
Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд.: П № 011434/01, П № 011433/01

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Новые возможности ведения больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА, к. м. н. И.И. КОЧЕРГИНА

Сегодня в мире сахарным диабетом (СД) больны свыше 366 млн человек, из них 85–90% составляют больные СД 2 типа. В связи с неблагоприятной тенденцией прогрессивного роста частоты СД 2 типа особую актуальность приобретают вопросы стартовой терапии. Применение препарата Дибикор в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией способствует улучшению показателей углеводного обмена (при исходном уровне HbA1c < 7,5%), липидного спектра крови и артериального давления (без усиления гипотензивной терапии).

В настоящее время во всем мире количество больных сахарным диабетом (СД) превышает 366 млн человек. При этом сохраняется тенденция к прогрессивному увеличению распространенности СД, что позволило специалистам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) назвать диабет «неинфекционной эпидемией». Рост заболеваемости в основном происходит за счет больных СД 2 типа, доля которых среди всех пациентов с СД составляет 85–90%. В свою очередь, контингент больных СД 2 типа пополняется преимущественно за счет старших возрастных групп (65–80 лет), что объясняется не только старением населения, но и, прежде всего, увеличением распространенности ожирения на фоне гипо-

динамии. Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к гликозилированию белков, окислительному стрессу, внутриклеточному увеличению концентрации сорбитола, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для СД осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функций различных органов и систем организма [1]. Аналогичные изменения наблюдаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Длительное скрытое течение СД 2 типа приводит к тому, что диагностика СД во всех странах «опаздывает» на 7–8 лет от начала заболевания, при этом примерно половина пациентов не знают

о своем заболевании, не обращаются к врачу, не получают соответствующего лечения и имеют высокий риск развития необратимых сосудистых осложнений. Однако даже при верифицированном диагнозе многим пациентам психологически трудно с ним смириться, осознать необходимость сахароснижающей терапии и начать прием препаратов. В ряде случаев пациент «оттягивает» начало систематического приема лекарственных средств, пытается проводить «курсовое лечение», что еще больше усугубляет прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений СД. Такая позиция пациента особенно опасна в том случае, если у него уже имеются сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Макроангиопатии при СД 2 типа характеризуются наличием артериальной гипертензии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ИБС: стенокардии (выраженность сердечно-сосудистых нарушений напрямую коррелирует с уровнем гипергликемии и сте-



пенью компенсации углеводного обмена), нарушению функции почек, диабетической гангрене.

Результаты широкомасштабного долгосрочного исследования СД 2 типа UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [2], проведенного в 23 клинических центрах Великобритании в течение 20 лет, показали, что более 50% больных на момент регистрации диагноза СД 2 типа имеют диабетические осложнения, а именно макроангиопатию (артериальную гипертензию – 39%; ИБС, ишемическую болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%; инфаркт миокарда – 8%; поражение сосудов ног, диабетическую стопу, гангрену – 25%), микроангиопатию (ретинопатию, снижение зрения – 55%; нефропатию на стадии микроальбуминурии – 30%; протеинурию – 5–10%), нейропатию (15%).

Статистические данные демонстрируют, что у больных СД 2 типа сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются в 2–5 раз чаще, чем у пациентов без СД, а 70–75% больных СД умирают от острых сердечно-сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта миокарда, гангрены нижних конечностей вследствие сосудистых нарушений). Гипергликемия через 2 часа после еды > 10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 2 и более раз, независимо от уровня гликемии натощак. При этом, по данным, полученным в ходе исследования UKPDS [2], снижение уровня HbA1c на 1% приводит к уменьшению частоты микрососудистых осложнений на 35%, ретинопатии – на 21%, нефропатии – на 33%, катаракты – на 24%, всех связанных с СД заболеваний – на 12%, инфаркта миокарда – на 16%, риска смерти от любых причин – на 7%, смерти от СД – на 25%. В этом же исследовании было показано, что строгий контроль артериального давления у пациентов с СД 2 типа так же важен, как и контроль гликемии, поскольку уменьшение количества гипертонических кризов крайне важно для снижения смертности от острых сосудистых катастроф:

Таблица 1. Индивидуализация целевых значений гликемии по уровню HbA1c

Состояние пациента	Целевые значения гликемии по уровню HbA1c			
	Возраст			Ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
	Молодой	Средний	Пожилой	
Отсутствуют тяжелые осложнения и/или риск развития выраженной гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск развития выраженной гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,0%

инфарктов, инсультов, нестабильной стенокардии и др.

В связи с вышеизложенным становится ясно, насколько важно добиваться хорошей компенсации СД для улучшения качества жизни пациентов и профилактики развития диабетических осложнений и острой сосудистой патологии. Однако в реальной клинической практике не так просто достичь компенсации заболевания, так как, с одной стороны, требуется применять индивидуализированный подход при выборе целевых значений гликемии, с другой – поддерживать показатели на постоянном нормальном (табл. 1) [3] или субнормальном уровне. При этом, учитывая особенности определения уровня HbA1c, целесообразно их соотносить с уровнями пре- и постпрандиальной гликемии (определяются в плазме крови) (табл. 2); также необходимо понимать, что представленные в таблицах 1 и 2 значения нельзя экстраполировать на детей и беременных женщин.

Наряду с достижением и поддержанием целевых значений гликемии, для предотвращения развития или прогрессирования осложнений СД необходимо поддерживать показатели липидного обмена, а также систолического и диастолического артериального давления (АД) на целевом уровне (табл. 3).

В настоящее время разработаны алгоритмы, позволяющие практикующему врачу выбрать наиболее целесообразный и оптимальный путь достижения целевой гликемии. Важным достоинством сов-

ременных алгоритмов является возможность индивидуализированного выбора вида терапевтического воздействия. Стратификация лечебной цели основана на исходном показателе HbA1c (6,5–7,5%, 7,6–9,0% и выше 9,0%). Постоянно ведется поиск все новых средств для достижения целевых значений гликемии, а также препаратов, которые бы обладали «множественным» воздействием, что позволило бы избежать полипрагмазии. Одновременно про-

Таблица 2. Соответствие между HbA1c и значениями постпрандиальной гликемии и уровнем глюкозы в плазме крови натощак

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

Таблица 3. Целевые показатели липидограммы и уровня артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Целевое значение	
	мужчины	женщины
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,5	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	< 2,6	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	> 1,0	> 1,2
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	
Систолическое АД, мм рт. ст.	≤ 130	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	≤ 80	

ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АД – артериальное давление.



должается изучение ранее синтезированных веществ, в процессе которого обнаруживаются новые свойства «старых» препаратов. Так, еще в 1827 г. Леопольд Гмелин (Leopold Gmelin) впервые выделил из бычьей желчи вещество, впоследствии получившее название «таурин» (от лат. *taurus* – бык). Таурин – естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека [4]. В растительном мире таурин не встречается, исключением являются красные водоросли. В настоящее время во всех странах, в том числе и в России, применяется синтетический таурин. Доказано, что это вещество является жизненно необходимой сульфаминокислотой, являющейся продуктом обмена незаменимой аминокислоты метионина (рис. 1).

Таурин находится в организме животных в разных состояниях. В соединении с желчными кислотами он влияет на желчевыделение, участвует в обмене холестерина, во всасывании жирорастворимых соединений и витаминов. Остальной таурин представлен в свобод-

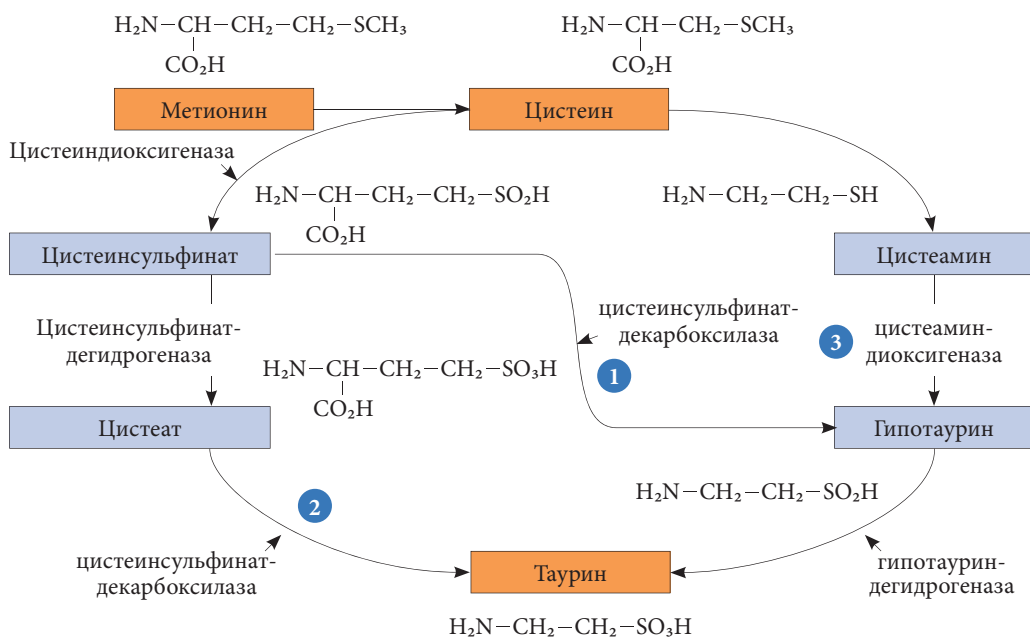
ном, несвязанном виде [5–7]. Этот таурин участвует во внутриклеточной регуляции осмотического давления, влияет на фосфолипидный состав мембраны и регулирует внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Однако не весь таурин, не соединенный с желчными кислотами, пребывает несвязанным. Некоторое его количество может соединяться с хлором (по происхождению от гипохлорной кислоты, выделяемой нейтрофилами) [7–9]. В этом виде таурин участвует в окислительных реакциях, подобных тем, которые свойственны самой гипохлорной кислоте. Хлортаурин также является окислителем, но не столь агрессивным. Основная функция таурина в соединении с хлором – борьба с инфекцией. Кроме того, хлортаурин уменьшает воспалительный ответ цитокинов через ингибирование I-каппа-B-киназы. Длительное время ученые не могли обнаружить какую бы то ни было активность таурина. Это объясняется тем, что, пока внутриклеточный обмен соответствует нормальным биохимическим процессам, таурин себя не обнаружи-

вает. При развитии патологического процесса дополнительное потребление таурина позволяет проявиться его положительным клиническим эффектам [5–7, 10, 11]. Таурин называют осморегулятором, мембранным протектором, природным антагонистом кальция, антиоксидантом, детоксицирующим веществом. Таким образом, таурин является естественным регулятором физиологической активности любой клетки организма [11–13]. Среди многогранных функций таурина выделим следующие:

- ✓ Таурин защищает клетку от сморщивания, если состав электролитов во внеклеточной среде выше нормы, и от набухания, если концентрация электролитов ниже нормы.
- ✓ Таурин регулирует уровень внутриклеточного кальция. Он способствует снижению концентрации Ca^{2+} , предотвращая некротические изменения при избытке этого иона, и повышению – если уровень кальция в клетке ниже нормы и этого иона не хватает для физиологической активности.
- ✓ Таурин защищает клеточную мембрану, регулируя ее состав и жесткость.
- ✓ Таурин участвует в воспалительных ответах организма и крайне необходим для защиты клеток крови. Он обладает детоксикационными свойствами, нейтрализует сильный окислитель гипохлорную кислоту, которая генерируется при окислительном взрыве нейтрофилов (как известно, эти клетки участвуют в иммунном ответе).

Выводится таурин с мочой как в свободном виде, так и в виде производных соединений с гуанидином или карбаминовой кислотой. Когда таурин попадает в кишечник, он под действием микрофлоры распадается до неорганических сульфидов.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности таурина (препарата Дибикор (Dibicogum)) (патенты РФ № 2024256, № 001698/01-2003



Биологические пути синтеза таурина: 1 – цистеинсульфинатдекарбоксилазный, 2 – цистеатдекарбоксилазный, 3 – цистеаминдекарбоксилазный.

Рис. 1. Биологические пути синтеза таурина



и № 2054936) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Характеристика пациентов, материалы и методы исследования

Методом случайного отбора в исследование было включено 23 пациента в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст – $69,7 \pm 6$ лет) с впервые выявленным СД 2 типа. Длительность СД от момента верификации диагноза составила от 1 до 6 месяцев. Ранее ни один из пациентов не получал сахароснижающей терапии. В таблице 4 представлена характеристика пациентов, рандомизированных для участия в исследовании.

Оценка углеводного обмена проводилась по уровням гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии, инсулина натощак, инсулинорезистентность вычислялась по индексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – математическая гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину). Для оценки липидного спектра определялись общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. Комплекс дополнительных исследований включал динамическое определение уровня АД, электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое исследования, вычисление индекса массы тела (ИМТ, рассчитывался по формуле Кетле) и измерения объема талии (ОТ). Качество жизни оценивалось с помощью краткого опросника SF-36 (Short Form-36).

Принимая во внимание выявленные во время обследования показатели гликемии натощак – 6,5–7,3 ммоль/л и HbA1c – 6,9–7,5%, пациентам первоначально была рекомендована монотерапия сахароснижающими препаратами (метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)). Однако пациенты категорически отказывались от лечения сахароснижающими препаратами. Анализ причин отказа (рис. 2) по-

казал: 82,6% пациентов отметили «зависимость» от уже получаемой лекарственной терапии, 69,6% пациентов уверены, что «смогут самостоятельно нормализовать сахар».

Методом случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы, статистически равнозначные по основным показателям. Пациентам первой группы даны диетологические рекомендации и рекомендации по физической нагрузке (индивидуально подобранной каждому пациенту), а также назначена метаболическая терапия препаратом Дибикор (регистрационный номер: № 001698/01-2003, «ПИК-ФАРМА», Россия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки, пациенты второй группы получили лишь рекомендации по изменению образа жизни (фармакотерапия не назначалась). Все пациенты прошли обучение в специализированной школе для больных СД. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Результаты исследования

У пациентов первой группы на фоне терапии Дибикором отмечена положительная динамика уровня HbA1c – с 7,1 до 5,9% ($p < 0,001$) и гликемии натощак – с 6,9 до 5,4 ммоль/л ($p < 0,001$), в то время как у больных из второй группы (изменение образа жизни) отмечена лишь тенденция к уменьшению данных показателей (рис. 3). Уже через 4 недели терапии в первой группе отмечено снижение среднесуточной амплитуды гликемических колебаний, а во второй группе выявлена выраженная постпрандиальная гипергликемия, особенно после обеда и ужина. Если в первой группе показатели постпрандиальной гликемии снизились на 18%, то во второй – лишь на 11,5%. Эпизодов гипогликемии не зарегистрировано ни в одной из групп исследования. В целом 90,9% пациентов, получавших терапию Дибикором, и лишь 16,7% пациентов, получивших рекомендации по изменению образа жизни, достигли целевых значений гликемии. По окончании 6-месячного наблюдательного

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов, рандомизированных в группы терапии

Показатель	Группа 1	Группа 2
Количество, чел.	11	12
Возраст, лет	$68,6 \pm 5,1$	$69,3 \pm 5,9$
Длительность СД 2 типа, мес.	$3,5 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,6$
Сопутствующие заболевания в анамнезе, %:		
■ артериальная гипертензия	100	100
■ ИБС – стенокардия	45,5	66,7
■ постинфарктный кардиосклероз	18,2	16,7
■ ожирение или избыточная масса тела	90,9	91,7
■ язвенная болезнь	54,5	75
■ хронический гастрит	63,6	83,3
■ хронический панкреатит	45,5	41,7
■ хронический холецистит	27,3	25
■ почечно-каменная болезнь	27,3	25
■ узловой зоб	18,2	16,6
■ бронхиальная астма	45,5	25



* Выбор выжидательной позиции.

Рис. 2. Основные проблемы и причины отказа пациентов от приема сахароснижающей терапии

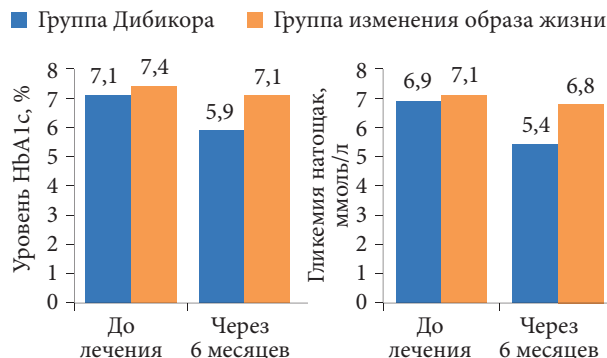


Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена в группах исследования

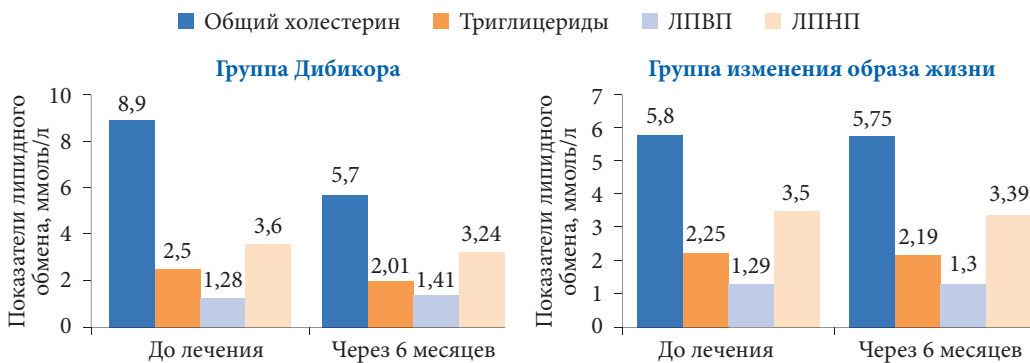


Рис. 4. Динамика показателей липидного обмена в группах исследования

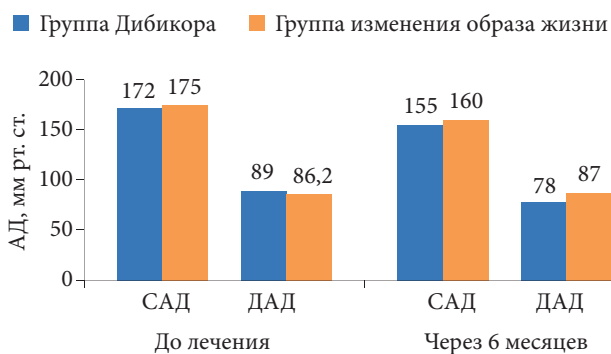


Рис. 5. Динамика показателей артериального давления в группах исследования

Таблица 5. Оценка качества жизни по шкале SF-36 в группах исследования через 3 месяца наблюдения

Показатели	Количество пациентов с положительной динамикой, %	
	Группа Дибикора	Группа изменения образа жизни
Восприятие общего здоровья	76	59
Физическое функционирование	69	54
Психическое здоровье	86	51

периода пациентам второй группы по причине неудовлетворительного гликемического контроля на фоне изменения образа жизни была назначена сахароснижающая терапия метформином и ингибиторами ДПП-4.

На фоне соблюдаемых в течение 6 месяцев диетологических рекомендаций отмечено уменьшение объема талии на 12% против 8,9%, снижение ИМТ на $13,1 \pm 1,2\%$ про-

тив $6,9 \pm 2,1\%$ у пациентов первой и второй групп соответственно. По оценке пациентов, больные СД из группы приема Дибикора легче переносили диетотерапию, чем пациенты, не получавшие метаболической терапии, – у 16,7% пациентов второй группы отмечены «ночные срывы».

Учитывая, что у большинства пациентов отмечено сочетание артериальной гипертензии, ожирения и СД 2 типа, крайне важно было оценить инсулинорезистентность. Индекс НОМА рассчитывался по методу D.M. Matthews и соавт.: $\text{НОМА IR} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (мкЕД/мл)} / 22,5$. В конце 6-месячного периода наблюдения у пациентов первой группы значения индекса НОМА снизились на 22%, а в группе сравнения – на 18%.

Несмотря на то что пациенты в обеих группах ни ранее, ни во время исследования не получали гиполипидемической терапии, при анализе липидограмм в конце исследования выявлена положительная динамика показателей липидного спектра крови у пациентов, получавших Дибикор, при исходно более выраженных отклонениях от нормы в значениях холестерина, триглицеридов и атерогенных фракций липопротеинов (рис. 4).

Все принявшие участие в исследовании пациенты страдали артериальной гипертензией, по поводу которой они принимали гипотензивные препараты: в 75% случаев – ингибиторы АПФ или бло-

каторы рецепторов ангиотензина в качестве монотерапии и в 25% случаев – в комбинации с диуретиками. При этом на фоне такой терапии на момент включения в исследование у пациентов отмечался довольно высокий уровень систолического АД (САД) – 172 и 175 мм рт. ст. в первой и второй группах соответственно. В течение 6-месячного периода наблюдения интенсификации гипотензивной терапии не проводилось, тем не менее в конце исследования в обеих группах отмечена положительная динамика САД (более выраженная в группе Дибикора). Что касается изменения показателей диастолического АД (ДАД), то в первой группе (после 6 месяцев метаболической терапии) среднее значение ДАД снизилось до 78 мм рт. ст., в то время как в группе пациентов, не получавших терапию Дибикором, средний уровень ДАД увеличился с 86,2 до 87 мм рт. ст. (рис. 5).

Статистически значимых изменений при анализе результатов ЭКГ-исследования не выявлено. Не отмечено усиления или учащения эпизодов и тяжести кардиалгий. Принимая во внимание сложности в начальной мотивации пациентов, по окончании наблюдательного периода была проведена оценка качества жизни по шкале SF-36 (табл. 5). У пациентов первой группы, в отличие от группы сравнения, отмечена положительная динамика состояния уже через 3 месяца терапии Дибикором.

Заключение

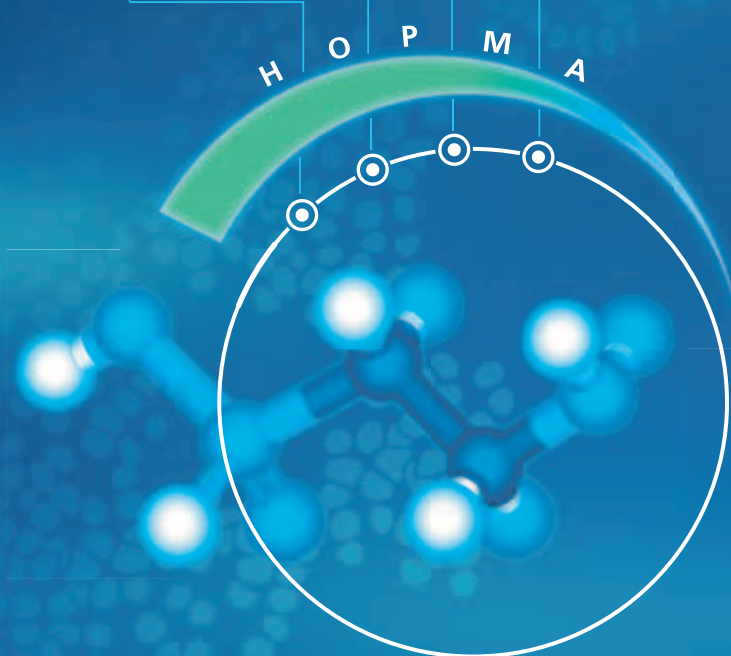
На основании данных проведенного исследования можно сделать вывод: применение препарата Дибикор в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями способствует улучшению показателей углеводного обмена (при исходном уровне HbA1c, не превышающем 7,5%), липидного спектра крови и артериального давления (без усиления гипотензивной терапии). ☼

Литература
→ С. 79

Дибикор®

таурин

- ⊙ улучшает углеводный и липидный обмены
- ⊙ улучшает функцию миокарда
- ⊙ защищает печень
- ⊙ снижает выраженность факторов риска ССЗ



регулятор
здоровья



рег. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска - таблетки
250 мг №.60 и 500 мг №.60

В 2011 году таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика» в качестве средства, рекомендованного для гиполипидемической терапии при сахарном диабете 2-го типа.



Современные возможности терапии ожирения. Результаты наблюдательной программы ВЕСНА

Д. м. н., проф. Т.Ю. ДЕМИДОВА, В.В. ПРИЛЕПСКАЯ

В статье обсуждается эффективность методов терапии ожирения для снижения массы тела до оптимальных значений, уменьшения массы висцеро-абдоминального жира, поддержания достигнутой массы тела, предупреждения рецидивов, повышения качества жизни. Проводится анализ данных по безопасности препаратов с точки зрения снижения риска развития ассоциированных с ожирением заболеваний, нормализации углеводного и липидного обмена. Показано, что наряду с такими методами, как диетотерапия, модификация образа жизни, коррекция пищевого поведения, терапевтическое обучение, многим пациентам необходима медикаментозная терапия ожирения. Приведены предварительные данные наблюдательной программы ВЕСНА (анализ данных 1001 пациента из 34 719 включенных в исследование), свидетельствующие об эффективности и безопасности применения сибутрамина (препарат Редуксин®) в комплексном лечении ожирения у больных без противопоказаний.

В настоящее время ожирение представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины. Это хроническое, многофакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в организме в результате дисбаланса между поступлением энергетических субстратов и их расходом [1].

Распространенность ожирения неуклонно растет в развитых странах мира. Если раньше эта проблема была актуальна исключительно

но для стран с высоким уровнем дохода населения, то в наши дни с ней столкнулись и в странах со средним и даже низким уровнем жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 г. более 1,7 млрд взрослого населения в возрасте 20 лет и старше имели избыточную массу тела, из них свыше 500 млн страдали от ожирения. В 2010 г. более 40 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес. К 2025 г., по прогнозам экспертов, количество лиц с ожирением

увеличится в два раза. Высокие темпы роста и широкая распространенность заболевания привели к тому, что ожирение провозгласили новой неинфекционной эпидемией, требующей пристального внимания и безотлагательных действий. Причины развития ожирения разнообразны. Чаще всего это заболевание обусловлено такими факторами, как генетическая предрасположенность; особенности образа жизни, питания (переедание, гиподинамия); нарушения эндокринной системы; влияние окружающей среды [2]. Ожирение и избыточная масса тела являются существенными факторами риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт) [3, 4], нарушений скелетно-мышечной системы, синдрома обструктивного апноэ, патологий репродуктивной системы, некоторых онкологических заболеваний (рак эндометрия, молочной железы, толстой кишки, простаты). Так, 44% случаев сахарного диабета, 23% – ишемической болезни сердца и до 41% – онкологических заболеваний обусловлены именно



ожирением. Ежегодно по меньшей мере 2,8 млн взрослых умирают из-за ассоциированных с ожирением заболеваний. Риск развития сопутствующих заболеваний возрастает с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и в значительной степени определяется характером жировых отложений в организме. Наиболее неблагоприятным является висцеро-абдоминальный тип ожирения, сочетающийся с комплексом метаболических и гормональных нарушений. Такие состояния, как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперурикемия, гиперандрогения, являются составляющими метаболического синдрома, поэтому висцеро-абдоминальный тип ожирения можно считать независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа, преждевременной смерти.

Исследования последних лет показали, что каждая отдельная клетка жировой ткани является самостоятельным эндокринным органом, способным синтезировать множество биологически активных веществ, в том числе цитокинов, которые оказывают как положительное, так и отрицательное влияние на функционирование различных органов и систем, особенно при избыточном отложении жира.

Все вышеперечисленное делает очевидным необходимость применения своевременной эффективной терапии этого заболевания. Снижение веса способствует улучшению липидного и углеводного профилей, артериального давления, душевного здоровья, качества жизни пациента, а также снижает риск общей смертности. Как показывают многочисленные наблюдения, благоприятные последствия снижения веса оказываются клинически значимыми, если пациенту удастся поддерживать достигнутую массу тела в течение длительного времени.

Крупные исследования DPP (Diabetes Prevention Program) и DPS (Diabetes Prevention Study)

убедительно показали, что снижение массы тела улучшает течение или способствует предотвращению заболеваний, ассоциированных с ожирением. Например, отмечается снижение частоты развития СД 2 типа на 58% при умеренном снижении массы тела до 7% от исходного уровня.

Терапия ожирения преследует такие цели, как снижение массы тела до оптимальных значений для пациента и, в первую очередь, уменьшение массы висцеро-абдоминального жира, поддержание достигнутой массы тела, предупреждение рецидивов, снижение риска развития ассоциированных с ожирением заболеваний, нормализация углеводного, липидного обмена, улучшение качества жизни, снижение общей смертности. Врач имеет в своем распоряжении различные методы лечения пациентов с ожирением: немедикаментозный, медикаментозный, хирургический. Правильным подходом считается постепенное снижение массы тела примерно на 0,5–1 кг в неделю в течение первого полугодия лечения с последующей стадией стабилизации полученных результатов до 1 года. Снижение массы тела должно быть связано с улучшением общего состояния здоровья. На первый план выходит диетотерапия, коррекция пищевого поведения, увеличение физической активности, то есть модификация образа жизни.

Учитывая причины развития ожирения, связанные с повышенным поступлением калорий с пищей при пониженном уровне расхода энергии, в том числе и в результате недостаточной физической активности, диетотерапия должна быть направлена на снижение калорийности потребляемых нутриентов и увеличение в рационе питания продуктов, богатых пищевыми волокнами: на этапе снижения массы тела рекомендовано гипокалорийное питание (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) и на этапе поддержания достигнутой массы

тела – эукалорийное. Рацион питания должен быть сбалансирован по белкам, жирам и углеводам. Рекомендуемое потребление жира составляет не более 25–30% жиров (от суточной калорийности), в том числе насыщенных – менее 7%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина – 200–300 мг в сутки, потребление клетчатки – более 30 г и поваренной соли – не более 5 г в сутки. Основу питания должны составлять неусвояемые (клетчатка, растительные волокна) и медленноусвояемые (крахмал) углеводы – овощи, фрукты, ягоды, зерновые, крупы, бобовые. Необходимо соблюдать принцип дробного питания с 3 основными и 2 дополнительными приемами пищи. Распределение калорийности питания в течение дня должно быть следующим: 25% приходится на завтрак, 30% – на обед, 25% – на ужин, на дополнительные перекусы – до 20% общего количества ккал. Эти рекомендации остаются общепризнанными в эндокринологическом сообществе, но появилось очень много различных диет, направленных на быстрое снижение массы тела, их результаты достаточно противоречивы в отношении долгосрочных прогнозов, а также благоприятного воздействия на организм в целом.

В настоящее время большой интерес вызывают различные диеты, направленные на изменение содержания разных нутриентов в рационе питания пациентов с ожирением. Так, в одном исследовании изучалось влияние на снижение и поддержание веса, а также на организм в целом диет с содержанием низкоуглеводных или низкокалорийных продуктов питания. В первые 6 месяцев исследования отмечалось более выраженное уменьшение массы тела в группе низкоуглеводной диеты. В этой же группе наблюдалось снижение артериального давления (АД). Однако через 12 месяцев наблюдения в обеих группах показатели массы тела и АД клинически значимо не различались, в то

эндокринология



время как уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) были ниже в группе низкокалорийной диеты, а значения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина имели более благоприятные изменения в группе низкоуглеводной диеты. Однако оценка степени риска сердечно-сосудистых событий в обеих группах затруднена, так как требуется более длительный период наблюдения [5].

В другом исследовании Т.М. Larsen и соавт. изучали пять вариантов диет для поддержания массы тела после стадии снижения веса [6]. Пациенты были рандомизированы в следующие группы: «диета с низким содержанием белка и продукты с низким гликемическим индексом», «диета с высоким содержанием белка и продукты с низким гликемическим индексом», «диета с низким содержанием белка и продукты с высоким гликемическим индексом», «диета с высоким содержанием белка и продукты с высоким гликемическим индексом», группа контроля. В ходе исследования было установлено, что в группах с высоким содержанием белка и низким гликемическим индексом потеря массы тела составила более 5% от исходного значения. Результаты показывают, что достаточно даже незначительного увеличения в рационе белка или умеренного снижения гликемического индекса, чтобы стабилизировать вес и способствовать его дальнейшему снижению, а следовательно, такая диета, по мнению авторов, может быть идеальной для достижения долгосрочных результатов терапии.

Еще одно исследование было направлено на изучение метаболических изменений, а также сердечно-сосудистых рисков при снижении массы тела на очень низкоуглеводной диете с высоким содержанием жира по сравнению с высокоуглеводной диетой с низким содержанием жиров при равных изокалорийных условиях. Через 6 месяцев наблюдения было установлено, что в группах очень

низкоуглеводной диеты с высоким содержанием жиров и высокоуглеводной диеты с низким содержанием жиров наблюдались аналогичные результаты. В целом, хотя обе диеты не оказывали отрицательного влияния на состав метаболических маркеров, высокоуглеводная диета снижала уровень ЛПНП, в то время как в группе низкоуглеводной диеты отмечалось благоприятное воздействие на содержание триглицеридов и ЛПВП [7]. Однако вопрос о влиянии вышеописанных диет на сердечно-сосудистые риски в долгосрочной перспективе остается открытым. Необходимо тщательное изучение результатов применения представленных диет в долгосрочном наблюдении для выявления их влияния на вес, процессы метаболизма и весь организм в целом.

Кроме соблюдения рекомендаций по питанию, в лечении ожирения необходимо учитывать особенности личности пациента, специфику его пищевого поведения. При этом заболевании встречаются различные варианты нарушений пищевого поведения. Это могут быть пациенты как с экстернальным, так и с эмоциогенным и ограничительными типами нарушений либо с их сочетанием.

Т.Г. Вознесенская и соавт. подробно описывают различные нарушения пищевого поведения у больных ожирением, разделяя их на три типа.

1. Экстернальное пищевое поведение проявляется повышенной реакцией пациента на внешние стимулы (вид еды, накрытого стола, реклама продуктов и т.п.). Данные обстоятельства побуждают его к приему пищи, даже если он недавно ел, что связано не только с повышенным аппетитом, но и с медленно формирующимся, неполноценным чувством сытости.

2. Эмоциогенное пищевое поведение или гиперфагическая реакция на стрессовую ситуацию и эмоциональное переживание. В данном случае стимулом к приему пищи служит не чувство голода, а некий эмоциональный дискомфорт, тре-

вога, страх, переживания, огорчения. Прием пищи повышает настроение и успокаивает. К этому же типу относятся компульсивная форма пищевого поведения и синдром ночной еды.

3. Ограничительное пищевое поведение – избыточное пищевое самоограничение, к которому регулярно прибегают все пациенты с ожирением. Периоды ограничения сменяются периодами переедания, когда большие ожирением вновь интенсивно набирают вес [8].

Для выявления особенностей питания и пищевых пристрастий необходимо ведение пищевого дневника, где пациенты отражают любые приемы пищи в течение дня, включая перекусы, а лучше и события, провоцирующие прием пищи. Альтернативой пищевому дневнику может служить заполнение специальных анкет, однако данный вариант является менее информативным.

Коррекция пищевого поведения включает в себя изменение привычного образа жизни, питания, снижение доминирующей роли пищевой мотивации, ликвидацию неправильных связей между эмоциональным дискомфортом и приемом пищи и т.д. С целью большей эффективности терапии процесс формирования у пациента нового пищевого стереотипа питания должен проходить постепенно.

Учитывая всю сложность проблемы, лечебные мероприятия могут быть дополнены методами психотерапевтической реабилитации, которые включают в себя различные психологические тренинги, когнитивно-поведенческую психотерапию, рациональную психотерапию, психоанализ и т.д., направленные на коррекцию эмоциональной сферы, пищевого поведения, на повышение у пациента мотивации к проводимому лечению (комплаентности).

Доказано существование причинно-следственной связи между ожирением и развитием психических расстройств и психологических отклонений. Коморбидные психические нарушения наблюда-



ются у 35–50% пациентов с ожирением. Наиболее часто выявляются тревожно-фобические, депрессивные, обсессивно-компульсивные и ипохондрические расстройства. В популяции таких больных встречается большой процент лиц с тревожно-депрессивными психическими расстройствами, что необходимо учитывать при определении показаний к психофармакотерапии, в которой важное место занимает коррекция поведения с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [9].

Проблемой нарушения пищевого поведения начали заниматься еще в середине XX века, но и в настоящее время вопрос общепринятой диагностики и терапии нарушений пищевого поведения остается открытым. Стандартами лечения четко не определены конкретные методы психотерапевтических, психофармакологических воздействий. Неотъемлемой частью лечения ожирения является терапевтическое обучение пациентов в «школах ожирения», которое показало свою высокую эффективность в изменении пищевого поведения. Цель терапевтического обучения – формирование осознанной мотивации на длительное лечение, постепенное снижение массы тела и стабильность оптимального веса, изменение привычек питания и образа жизни, повышение личной ответственности больных за свое лечение. Программа обучения складывается из ежедневных занятий, в ходе которых пациент получает новые знания, приобретает практические навыки по здоровому питанию, самоконтролю за потребляемой пищей, в частности, по распознаванию жирных и высокоуглеводных продуктов, самостоятельному подсчету суточной калорийности, составлению индивидуального рациона питания. Пациенты учатся следить за состоянием собственного здоровья, что, несомненно, способствует выстраиванию новых взаимоотношений с врачом, благоприятно воздействуя на резуль-

тат терапии. В программе занятий подробно освещаются вопросы физической активности. Установлено, что для больных ожирением оптимальным видом физических упражнений является динамическая аэробная нагрузка, например ежедневная 40-минутная ходьба, и только систематические занятия могут внести положительный вклад в терапию ожирения.

Хотя модификация образа жизни способна обеспечить не только снижение массы тела на 5–10%, но и нормализовать вес, выполнять, казалось бы, простые рекомендации в течение длительного времени не всегда удается без медикаментозной поддержки. Большинство пациентов отмечают большие сложности в изменении устоявшихся пищевых пристрастий и нуждаются в фармакопрепаратах. Медикаментозная терапия должна быть безопасной и длительной, чтобы минимизировать риск рецидива набора веса; всегда назначается в комплексе с гипокалорийным питанием и увеличением физической активности [10]. Фармакотерапия ожирения не проводится детям, а также женщинам при беременности и лактации, нежелательна в случае депрессивных синдромов. Не рекомендуется одновременно принимать препараты со сходным механизмом действия, а также лекарственные средства, не проявляющие синергизм.

Для лечения ожирения было создано всего несколько классов лекарственных средств, одобренных к клиническому применению: препараты центрального действия, подавляющие аппетит, и локального, уменьшающие всасывание питательных веществ из кишечника. В настоящее время арсенал врача значительно ограничен, поскольку большинство применявшихся лекарственных средств были отозваны из-за серьезных побочных эффектов [11].

Так, на российском рынке линейка препаратов для лечения ожирения и значимого избытка веса представлена двумя препаратами – сибутрамином и орлистатом,

рекомендованными для продолжительного применения. Известно, что сибутрамин (Редуксин®) относится к препаратам центрального действия. Препарат был разрешен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) еще в 1997 г. для длительной терапии ожирения. Анорексигенный эффект сибутрамина обусловлен ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина, в меньшей степени дофамина на уровне центральной нервной системы. Активация серотониновых путей приводит к раннему наступлению чувства насыщения, уменьшению размера порций и кратности приема пищи, уменьшению суточной калорийности питания. Таким образом, сибутрамин способствует выраженному снижению веса, ускоряет возможность достижения целевой динамики веса. Препарат эффективен в лечении пациентов с экстернальным и эмоциогенным типами нарушения пищевого поведения. Крупные многоцентровые исследования убедительно продемонстрировали клиническую эффективность сибутрамина [12–17]. В частности, исследование STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), проводившееся в 8 европейских центрах при участии 605 пациентов с ожирением, показало, что прием сибутрамина в течение двух лет способствует более выраженному снижению веса (в 3 раза), большему уменьшению окружности талии (в 2 раза) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Так, у 93% пациентов удалось добиться снижения веса на 5%, а у 54% – более чем на 10%. Важно отметить, что в течение двух последующих лет наблюдения достигнутую массу тела поддерживали 43% больных, получающих сибутрамин, по сравнению с 16% пациентов в группе плацебо. В исследовании было замечено благоприятное воздействие сибутрамина на липидный спектр крови. На фоне приема препара-

эндокринология



та наблюдалось снижение общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ЛПНП, увеличение содержания ЛПВП до 21% от исходного уровня, что сопоставимо с терапией препаратами из группы статинов и фибратов. Кроме того, было установлено снижение уровня мочевой кислоты, уровня С-пептида, увеличение чувствительности тканей к действию инсулина, что способствовало контролю гликемии у больных СД 2 типа [16].

Оценивая неблагоприятные клинические эффекты сибутрамина, отметим, что в различных исследованиях представлены противоречивые данные в отношении сердечно-сосудистого риска. В ходе нескольких исследований отмечено негативное влияние на уровни АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у кардиологических больных. Другие авторы, напротив, указывали на благоприятную динамику значимых сердечно-сосудистых факторов риска, снижение массы миокарда левого желудочка, уровня АД, особенно у худеющих пациентов.

Так, в 2002 г. стартовало крупное рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), в котором приняли участие 10 744 пациента с избыточной массой тела или ожирением и серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Целью исследования было оценить влияние изменения массы тела на фоне медикаментозного лечения сибутрамином на несмертельные инфаркты, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Длительность наблюдения составила более 5 лет терапии, а большинство пациентов, включенных в программу, имели сопутствующие заболевания, зарегистрированные в качестве противопоказаний к лечению сибутрамином. Кроме того, следует подчеркнуть, что в условиях протокола не было предусмотрено исключения пациентов, которые не худели на фоне приема сибутрамина, что крайне важно с точки зрения клинических исходов. В исследовании SCOUT было показано, что на фоне сибутрамина пациенты в 2,5 раза чаще

достигали целевой динамики веса в 5–10%, улучшения показателей ЛПВП, ЛПНП, ОХ по сравнению с группой плацебо, что приводило к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий и благоприятному влиянию на продолжительность жизни. Динамика снижения массы тела в группе пациентов, получавших сибутрамин, составила в начальном периоде 2,54 кг, через 12 месяцев после рандомизации – 4,18 кг, по сравнению с 1,87 кг в группе плацебо. Однако при эквивалентном снижении веса, через 2 года терапии, уровни АД в группе пациентов, получавших сибутрамин, были статистически достоверно выше на 1,5–2,0 мм рт. ст., чем в группе плацебо, а показатели ЧСС статистически значимо больше на 2–4 удара в минуту. Интересно, что при этом на момент завершения исследования уровни АД были достоверно ниже, чем исходные показатели, зафиксированные на визите включения пациентов в программу SCOUT [17]. Однако было установлено, что у пациентов с ожирением и серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих длительную, более 3,5 лет, терапию сибутрамином, развивалось незначительное, но статистически достоверное повышение тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (на 16%), в частности несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта, но не риска сердечно-сосудистой смерти или смерти от всех причин [18, 19].

На основе полученных данных FDA не рекомендовало препарат для применения у лиц с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации; у пациентов, имеющих врожденные пороки сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардию, аритмию, нарушение мозгового кровообращения (в том числе транзиторное), неконтролируемую артериальную гипертензию (АД > 145/90 мм рт. ст.). В 2010 г. в США, а несколько раньше в странах Европы препарат был отозван из клинической

NB

Основные выводы исследования SCOUT (по оценке влияния динамики веса с применением сибутрамина у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями)

- ✓ Терапия сибутрамином не повышала риск общей и сердечно-сосудистой смертности.
- ✓ Терапия сибутрамином приводила к клинически значимому снижению массы тела.
- ✓ Снижение веса, вызванное терапией сибутрамином, способствовало снижению артериального давления, благоприятной динамике липидного профиля.
- ✓ Каждый сниженный килограмм способствовал снижению смертности.
- ✓ Исследование подтвердило эффективность и безопасность препарата для пациентов с ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.
- ✓ Безопасность сибутрамина была подтверждена для пациентов без противопоказаний, соответствующих критериям действующей инструкции по медицинскому применению сибутрамина.
- ✓ Необходима стратегия профилактики и раннего лечения ожирения, до формирования его серьезных последствий.



практики. Однако в России сибутрамин остается рекомендованным к применению в комплексном лечении ожирения у лиц, не имеющих противопоказаний, указанных в действующей, утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата.

Пациенты с ожирением нуждаются в эффективном лечении с позиций доказательной медицины. Отметим, что сибутрамин хорошо изучен, он применялся в том числе у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Сибутрамин был исследован более чем в 100 многоцентровых клинических испытаниях, накоплен большой клинический опыт его применения, насчитывающий более 30 млн пациенто-лет в 95 странах мира. Подчеркнем, что длительность рекомендованной непрерывной терапии сибутрамином не должна превышать 1,5–2 лет – безопасность такого лечения была доказана в исследовании STORM [16].

Влияние сибутрамина на сердечно-сосудистые события продолжает анализироваться с помощью ретроспективной оценки безопасности терапии препаратом в формате ретроспективного когортного исследования. Так, были объединены и проанализированы электронные базы данных пациентов в Великобритании (61 816 клинических случаев) и Германии (7264 клинических случая) за период с 1 апреля 1999 г. по 31 октября 2008 г. Целью программы было сравнение частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений и темпов их нарастания у пациентов, имеющих диагноз «ожирение» (с высоким ИМТ), получавших или не получавших лечение сибутрамином. Сравнивались параметры общей заболеваемости, частоты острого инфаркта миокарда и инсульта из расчета на 1000 пациенто-лет наблюдения в двух группах соответственно. Полученные данные были проанализированы с применением регрессионного анализа. Вычислялись риски развития сердечно-сосудистых осложнений, соотношение рисков и довери-

тельный интервал в двух группах. Полученные данные позволили заключить, что риск инфаркта миокарда и/или инсульта среди пациентов, получавших сибутрамин, был не выше, чем аналогичные показатели среди лиц, не подвергавшихся терапии. Таким образом, использование сибутрамина не увеличивает риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений [20].

Действуя в интересах пациентов, в России была разработана и выполнена Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа мониторинга безопасности применения препарата РЕдуксин® (сибутрамин + МКЦ)

для Снижения мАссы тела и сохранения достигнутого уменьшенного веса (ВЕСНА). Программа представляет собой комплекс мероприятий, направленных на сбор эпидемиологических данных об эффективности и безопасности препарата Редуксин® в условиях повседневной отечественной медицинской практики лечения ожирения, а также изучение приверженности практикующих специалистов соблюдению инструкции по медицинскому применению этого лекарственного препарата. Продолжительность программы ВЕСНА составила 6 месяцев, программа выполнялась почти во всех городах России,

Таблица 1. Сопутствующие ожирению заболевания у пациентов г. Москвы, включенных в программу ВЕСНА (n = 976)

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов с сопутствующим заболеванием, абс. (%)
Пациенты с сопутствующими заболеваниями	399 (40,9)
■ артериальная гипертония	96 (24,1)
■ сахарный диабет	26 (6,5)
■ артериальная гипертония + сахарный диабет	3 (0,7)
■ другие сопутствующие заболевания	274 (68,7)
Сопутствующие заболевания отсутствуют	577 (59,1)

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей через 6 месяцев терапии Редуксином у пациентов г. Москвы, включенных в программу ВЕСНА (n = 976)

Показатель	Снижение показателей от начала исследования и через 6 месяцев терапии	
	Абс. M ± Sd, min/max	Отн., % M ± Sd, min/max
Вес, кг	13,14 ± 5,88 0,00/55,00	13,62 ± 5,39 0,00/41,67
ИМТ, кг/м ²	4,66 ± 2,04 0,00/16,79	13,62 ± 5,41 0,00/41,67
Окружность талии, см	10,74 ± 5,66 0,00/67,00 (n = 928)	10,05 ± 4,76 0,00/39,88
Окружность бедер, см	10,68 ± 7,38 0,00/78,00 (n = 898)	8,82 ± 5,30 0,00/43,82
ОТ/ОБ	0,01 ± 0,05 0,33/0,54 (n = 897)	1,28 ± 5,10 58,02/36,54

эндокринология

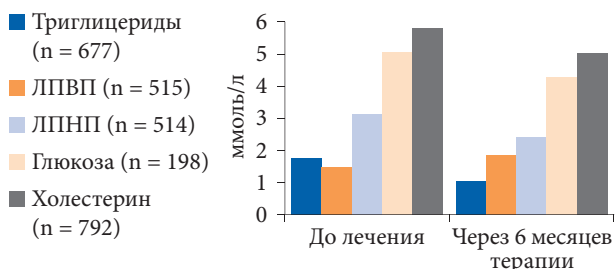


Рис. 1. Динамика показателей холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкозы через 6 месяцев терапии Редуксином у пациентов г. Москвы, включенных в программу ВЕСНА

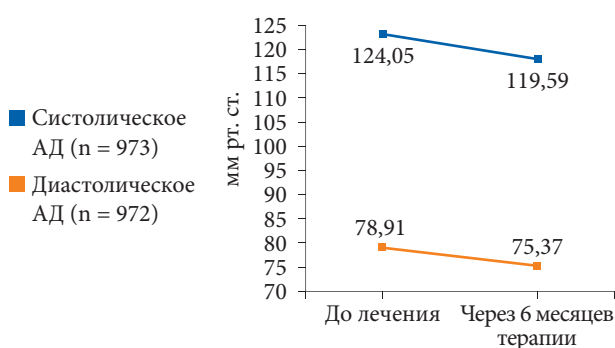


Рис. 2. Динамика показателей артериального давления (АД) через 6 месяцев терапии Редуксином у пациентов г. Москвы, включенных в программу ВЕСНА

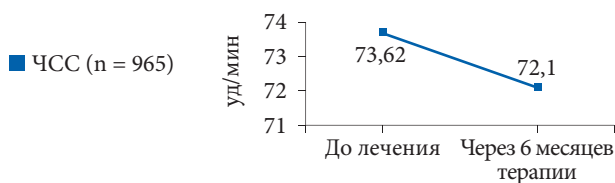


Рис. 3. Динамика показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 6 месяцев терапии Редуксином у пациентов г. Москвы, включенных в программу ВЕСНА

в нее было вовлечено 1520 врачей и включено 34 719 пациентов. В настоящий момент осуществляется статистический анализ полученных результатов. Среди многочисленных задач программы ВЕСНА был мониторинг безопасности 6-месячного применения Редуксина в клинической практике, анализ достигнутых в ходе терапии Редуксином результатов по динамике веса, регистрации побочных событий, оценка состояния здоровья и качества жизни пациентов, принимавших препарат. На сегодняшний день обработаны данные

по первой когорте пациентов города Москвы (n = 1001), отобранных методом случайной выборки медицинских карт, после исключения пациентов, не соответствующих критериям включения/невключения; размер выборки составил 976 пациентов (809 женщин и 167 мужчин). Возраст пациентов в отобранной группе в среднем составил $41 \pm 10,99$ года. У 86% больных исходно ИМТ был более 30 кг/м^2 , что указывало на наличие ожирения, у остальных отмечен значимый избыток веса (характеристика сопутствующих состояний представлена в таблице 1).

За 6-месячный период применения Редуксина и наблюдения больных было установлено выраженное, клинически и статистически значимое снижение массы тела, динамика которого составила $13,14 \pm 5,88 \text{ кг}$. Таким образом, количество больных с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ уменьшилось на 50%, с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ возросло до 11,4%, что ассоциировалось с выраженным снижением ИМТ, дельта которого составила $-4,66 \pm 2,04 \text{ кг/м}^2$. Следует подчеркнуть, что снижение веса происходило преимущественно за счет выраженного уменьшения висцерального жирового депо, что представляется чрезвычайно важным результатом лечения. Динамика изменения окружности талии (ОТ) составила $10,74 \pm 5,66 \text{ см}$, выраженное снижение окружности бедер (ОБ) – $10,68 \pm 7,38 \text{ см}$ (табл. 2). Кроме того, происходило улучшение метаболических параметров, выраженное снижение уровней ОХ, уровней ТГ и ЛПНП, а также повышение уровней ЛПВП и выраженное снижение уровня глюкозы крови (рис. 1). Особенно важно отметить динамику параметров безопасности терапии, отражающих функциональное состояние важнейших систем органов, в первую очередь, снижение в среднем по группе уровней АД (рис. 2), отсутствие отрицательной динамики ЧСС (рис. 3), стабильность показателей общего билирубина ($13,96 \pm 6,04 \text{ ммоль/л}$), общего белка ($70,34 \pm 5,54 \text{ ммоль/л}$), печеночных ферментов – аланин-

аминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($26,56 \pm 11,53 \text{ ммоль/л}$ и $24,98 \pm 10,04 \text{ ммоль/л}$ соответственно) и уровней креатинина ($81,61 \pm 15,72 \text{ ммоль/л}$).

В ходе наблюдательной программы ВЕСНА оценивали изменения пищевого поведения, которое отмечали пациенты через 6 месяцев терапии Редуксином. Так, подавляющее число больных отмечали уменьшение чувства голода (табл. 3), что облегчало соблюдение рекомендаций по питанию и повышало качество жизни.

Таким образом, первые пилотные данные наблюдательной программы ВЕСНА показали высокую эффективность и безопасность применения сибутрамина в комплексном лечении ожирения у больных без противопоказаний. В декабре 2012 г. в России стартовала новая Всероссийская наблюдательная неинтервенционная Программа мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике (ПримаВера). Целью данной программы станет изучение структуры популяции пациентов, имеющих алиментарное ожирение с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ или избыточный вес (ИМТ $\geq 27 \text{ кг/м}^2$) в сочетании с СД 2 типа, в отношении коморбидного фона и сопутствующей терапии, что поможет в последующем определить зоны для дальнейших исследований. Кроме того, программа будет способствовать внедрению в клиническую практику таких элементов контроля рисков возникновения сердечно-сосудистых осложнений, как опросник по критериям отбора пациентов для начала терапии Редуксином, алгоритм его применения и мониторинг эффективности и безопасности терапии. Программа также ставит своей задачей обобщить данные по эффективности и безопасности применения Редуксина в клинической практике в соответствии с зарегистрированными показаниями к приме-

Редуксин®

ТЕПЕРЬ ТОЛЬКО МЫ ЗАБИРАЕМ ЛИШНИЙ ВЕС



**6 месяцев -
и ничего лишнего!**



Таблица 3. Динамика пищевого поведения через 6 месяцев терапии Редуксином у пациентов г. Москвы, включенных в программу ВЕСНА (n = 959*)

Показатель	Чувство голода		
	Нет чувства голода, n (%)	Испытывают чувство голода постоянно, n (%)	Испытывают чувство голода несколько раз в день, n (%)
До начала исследования	40 (4,17)	402 (41,92)	517 (53,91)
Через 6 месяцев от начала исследования, в том числе:	784 (81,75)	2 (0,21)	159 (16,58)
■ перестали испытывать чувство голода	33 (3,44)	334 (34,83)	417 (43,48)
■ испытывают чувство голода постоянно	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,21)
■ испытывают чувство голода несколько раз в день	4 (0,42)	64 (6,67)	91 (9,49)
■ данных на окончание исследования нет	3 (0,31)	4 (0,42)	7 (0,73)

* У 17 пациентов данные на начало исследования отсутствуют.

нению, оценить влияние терапии препаратом на параметры общего самочувствия и эмоциональный статус пациентов. В программу ПримаВера планируется включить около 10 000 пациентов, общая продолжительность участия составит не менее 6 месяцев. Если врач решит продолжить терапию препаратом в рамках зарегистрированных показаний, то пациенты с положительным результатом лечения (снижение массы тела более чем на 10%) продолжат участие в программе до 12 месяцев. Программа рассчитана на амбулаторно-поликлиническое звено оказания медицинской помощи, где происходит назначение лекарственных препаратов на длительный срок. Целевая врачебная специальность – эндокринология. На сегодняшний день проблема лечения ожирения приобретает все большую как социальную, так и экономическую значимость. Затраты здравоохранения на лечение пациентов с ожирением, а также ассоциированных с ним заболеваний растут в геометрической прогрессии. Более того, недодиагностированным и не получающим лечение остается большой процент населения. Это связано

с тем, что пациенты не могут объективно оценить свое состояние и, соответственно, вовремя обратиться за медицинской помощью. Такая ситуация требует активизации проведения разъяснительной работы среди населения, популяризации здорового питания и физической активности с целью профилактики ожирения либо его эффективной коррекции. Задача предупреждения развития данного заболевания и его осложнений должна стать приоритетной. Необходимо широкое внедрение в медицинские структуры, детские образовательные учреждения государственных программ по обучению здоровому образу жизни. Исследования последних лет показали, что рациональное использование современных информационных технологий (например, интернет-поддержки) может улучшить результаты лечения, а также предотвратить рецидивы заболевания. Предполагается, что данный ресурс станет персональным помощником пациентом в борьбе с лишним весом. С помощью интерактивных веб-сайтов пациенты могут самостоятельно контролировать свой вес, получать дополнительную адекватную информацию

о правилах питания, физической активности, задавать собственные цели, разрабатывать план действий и получать квалифицированную поддержку. Так, K.L. Funk и соавт. провели сравнительный анализ эффективности использования пациентами интерактивных веб-сайтов, разработанных специально для больных ожирением. Результаты исследования показали, что интернет-поддержка может обеспечить лучший контроль снижения и длительное поддержание веса на заданном уровне [21]. Однако требуются дополнительные исследования по разработке и продвижению веб-приложений, направленных на достижение устойчивых долгосрочных результатов. В ближайшей перспективе в Российской Федерации не ожидается расширения линейки препаратов, направленных на снижение веса, хотя в мире ведутся научные исследования и поиск новых возможностей терапии ожирения. Так, в 2012 г. после многочисленных рандомизированных исследований FDA было одобрено два препарата – Belviq (лоркасерин) и комбинированный препарат Qsymia (фентермин + топирамат), – предназначенных для длительной терапии ожирения. В настоящее время для краткосрочной терапии ожирения в США разрешен к применению (FDA) препарат фентермина Adipex P. В случае неэффективности консервативных методов лечения в качестве альтернативного метода приобретает популярность бариатрическая хирургия, особенно у лиц с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/см²) и выраженными осложнениями. Способы хирургического вмешательства разнообразны, и их выбор зависит от показаний и противопоказаний у конкретного больного. В настоящее время продолжают многочисленные исследования по оценке эффективности и безопасности хирургических методов воздействия, расширяются лапароскопические методики, детально изучаются отдаленные последствия бариатрической хирургии. 🌐

II Национальный конгресс
«ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА»
и ПРЕКОНГРЕСС-КУРС
XI ВСЕМИРНОГО КОНГРЕССА ПО ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Санкт-Петербург
16-18 июня 2013 года



Организаторы конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Всемирная ассоциация перинатологов
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России
- ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН
- Санкт-Петербургский государственный университет
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- Межрегиональная «Лига акушерок» России
- Журнал акушерства и женских болезней

Основные направления программы Конгресса

- Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания глубоко недоношенных детей.
- Гестоз. Достижения российской школы акушерства.
- Оперативное родоразрешение: акушерская агрессия или обоснованная необходимость.
- Современные подходы к ведению беременных при сахарном диабете.
- Профилактика материнской и перинатальной смертности с позиций коррекции нарушений гемостаза.
- Иммунологические аспекты акушерской патологии.
- Значение стрептококков группы В и других инфекций в развитии перинатальной патологии.
- Акушерские аспекты женщин старшего репродуктивного возраста с позиции плацентарной недостаточности.
- Гемолитическая болезнь плода.
- Новые возможности пренатальной диагностики наследственных болезней.
- Ювенильное акушерство.
- Современные аспекты развития ВРТ.
- Беременность и рак.
- Медицинская психология и репродукция.
- Электронная история болезни в акушерстве. Возможности, перспективы.

Место проведения: НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта СЗО РАМН

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия Васильевского острова, д. 3. Тел./факс: (812) 328-23-61.

www.ott.ru, www.akusherkongress.spb.ru

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия медицинских наук
Департамент здравоохранения г. Москвы
Общероссийская федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

при поддержке Совета Федерации Федерального Собрания РФ и Государственной Думы РФ



Общероссийская общественная организация

Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

I Междисциплинарный конгресс
по заболеваниям органов головы и шеи

Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2013 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

нейрохирургия

офтальмология

оториноларингология

челюстно-лицевая хирургия

стоматология

эндокринология

дерматология

пластическая хирургия

онкология

анестезиология

нутрициология

Технический организатор конгресса

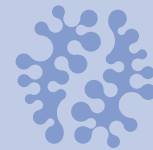
ООО «КСТ Интерфорум»

г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57

телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57

электронная почта: mail@interforum.pro

www.headneck.pro



Литература

А.С. АМЕТОВ

Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2 типа

1. *ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
2. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
3. *Lamanna C., Monami M., Marchionni N. et al.* Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 221–228.
4. *Genuth S.* The UKPDS and its global impact // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 25. Suppl. 2. P. 57–62.
5. *Van de Laar F.A., Lucassen P.L., Akkermans R.P. et al.* Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. № 2. CD003639.
6. *Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al.* GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.
7. *Al Sifri S., Basiounny A., Echtay A. et al.* The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.
8. *Aravind S.R., Ismail S.B., Balamurugan R. et al.* Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 8. P. 1289–1296.
9. *Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al.* Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 9. P. 602–613.
10. *Amori R.E., Lau J., Pittas A.G.* Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2007. Vol. 298. № 2. P. 194–206.
11. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
12. *Nissen S.E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.
13. *Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9681. P. 2125–2135.
14. *Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1279–1289.
15. *Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G. et al.* Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 92. № 1. P. 1–10.

А.С. АМЕТОВ, Н.К. КУЛИДЖАНИЯ

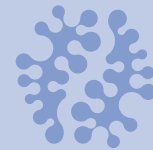
«Инкретины» в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность

1. *Becker A., Bos G., de Veit F. et al.* Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. № 15. P. 1406–1413.
2. *Lee C.D., Folsom A.R., Pankow J.S. et al.* Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction // *Circulation*. 2004. Vol. 109. № 7. P. 855–860.
3. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
4. *Drucker D.J.* The biology of incretin hormones // *Cell. Metab.* 2006. Vol. 3. № 3. P. 153–165.
5. *Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hoefler J. et al.* Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways // *Circulation*. 2008. Vol. 117. № 18. P. 2340–2350.
6. *Gardiner S.M., March J.E., Kemp P.A. et al.* Possible involvement of GLP-1(9-36) in the regional haemodynamic effects of GLP-1(7-36) in conscious rats // *Br. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 161. № 1. P. 92–102.
7. *Tomas E., Habener J.F.* Insulin-like actions of glucagon-like peptide-1: a dual receptor hypothesis // *Trends Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 21. № 2. P. 59–67.
8. *Wei Y., Mojsov S.* Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences // *FEBS Lett.* 1995. Vol. 358. № 3. P. 219–224.
9. *Gros R., You X., Baggio L.L. et al.* Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144. № 6. P. 2242–2252.
10. *Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G. et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion // *Circulation*. 2004. Vol. 109. № 8. P. 962–965.
11. *Sokos G.G., Nikolaidis L.A., Mankad S. et al.* Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* 2006. Vol. 12. № 9. P. 694–699.
12. *Nikolaidis L.A., Doverspike A., Hentosz T. et al.* Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 312. № 1. P. 303–308.
13. *Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K. et al.* GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 4. P. 975–983.
14. *Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T. et al.* Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy // *Circulation*. 2004. Vol. 110. № 8. P. 955–961.
15. *Poornima I., Brown S.B., Bhashyam S. et al.* Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs



Литература

- survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat // *Circ. Heart Fail.* 2008. Vol. 1. № 3. P. 153–160.
16. *Gaspari T., Liu H., Welungoda I. et al.* A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE^{-/-} mouse model // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2011. Vol. 8. № 2. P. 117–124.
17. *Goto H., Nomiya T., Mita T. et al.* Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 405. № 1. P. 79–84.
18. *Müssig K., Oncü A., Lindauer P. et al.* Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on glucose control and hemodynamics after coronary artery bypass surgery in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. № 5. P. 646–647.
19. *Lønborg J., Vejlsstrup N., Kelbæk H. et al.* Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 12. P. 1491–1499.
20. *Read P.A., Khan F.Z., Dutka D.P.* Cardioprotection against ischemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease // *Heart.* 2012. Vol. 98. № 5. P. 408–413.
21. *Read P.A., Hoole S.P., White P.A. et al.* A pilot study to assess whether glucagon-like peptide-1 protects the heart from ischemic dysfunction and attenuates stunning after coronary balloon occlusion in humans // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011. Vol. 4. № 3. P. 266–272.
22. *Sokos G.G., Bolukoglu H., German J. et al.* Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. № 5. P. 824–829.
23. *Thrainsdóttir I., Malmberg K., Olsson A. et al.* Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2004. Vol. 1. № 1. P. 40–43.
24. *Xie Y., Wang S.X., Sha W.W. et al.* Effects and mechanism of glucagon-like peptide-1 on injury of rats cardiomyocytes induced by hypoxia-reoxygenation // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2008. Vol. 121. № 21. P. 2134–2138.
25. *Zhao T., Parikh P., Bhashyam S. et al.* Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 317. № 3. P. 1106–1113.
26. *Nikolaïdis L.A., Elahi D., Shen Y.T. et al.* Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 289. № 6. P. H2401–H2408.
27. *Koska J., Schwartz E.A., Mullin M.P. et al.* Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 5. P. 1028–1030.
28. *Ceriello A., Esposito K., Testa R. et al.* The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an “endothelial resistance” to glucagon-like peptide 1 in diabetes // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 3. P. 697–702.
29. *Basu A., Charkoudian N., Schrage W. et al.* Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 293. № 5. P. E1289–E1295.
30. *Nyström T., Gonon A.T., Sjöholm A. et al.* Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism // *Regul. Pept.* 2005. Vol. 125. № 1–3. P. 173–177.
31. *Golpon H.A., Puechner A., Welte T. et al.* Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36)amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat // *Regul. Pept.* 2001. Vol. 102. № 2–3. P. 81–86.
32. *Golpon H.A., Puechner A., Welte T. et al.* Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36)amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat // *Regul. Pept.* 2001. Vol. 102. № 2–3. P. 81–86.
33. *Green B.D., Hand K.V., Dougan J.E. et al.* GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 478. № 2. P. 136–142.
34. *Nauck M., Frid A., Hermansen K. et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 84–90.
35. *Okerson T., Yan P., Stonehouse A. et al.* Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes // *Am. J. Hypertens.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 334–339.
36. *Gill A., Hoogwerf B.J., Burger J. et al.* Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2010. Vol. 9. P. 6.
37. *Garber A., Henry R., Ratner R. et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9662. P. 473–481.
38. *Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A. et al.* Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 6. P. 3055–3061.
39. *Kuritzky L.* Managing type 2 diabetes in the primary care setting: beyond glucocentricity // *Am. J. Med. Sci.* 2010. Vol. 340. № 2. P. 133–143.
40. *Van Poppel P.C., Netea M.G., Smits P. et al.* Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2072–2077.
41. *Bosi E., Camisasca R.P., Collober C. et al.* Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 890–895.
42. *Amori R.E., Lau J., Pittas A.G.* Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 2. P. 194–206.
43. *Campbell R.K., White J.R. Jr.* More choices than ever before: emerging therapies for type 2 diabetes // *Diabetes Educ.* 2008. Vol. 34. № 3. P. 518–534.
44. *Foley J.E., Jordan J.* Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience // *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 541–548.
45. *Matikainen N., Mänttari S., Schweizer A. et al.* Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. № 9. P. 2049–2057.
46. *Yin M., Silljé H.H., Meissner M. et al.* Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure // *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 10. P. 85.



Литература

47. Аметов А.С., Кулиджанян Н.К., Шурупова И.В. и др. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2012. № 10. С. 79–86.
48. Schweizer A., Dejager S., Foley J.E. et al. Assessing the cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 6. P. 485–494.
49. Monami M., Iacomelli I., Marchionni N. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2010. Vol. 20. № 4. P. 224–235.
12. Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M. et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2010. Vol. 3. № 2. P. 195–201.
13. Engel S.S., Golm G.T., Shapiro D. et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis // Cardiovasc. Diabetol. 2013. Vol. 12. № 1. P. 3.
14. Williams-Herman D., Engel S.S., Round E. et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes // BMC Endocr. Disord. 2010. Vol. 10. P. 7.
15. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. № 2. CD006739.

В.В. ФАДЕЕВ

Проблемы сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа. Роль ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа – ситаглиптина

1. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
2. ACCORD Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 9. P. 818–828.
3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
5. Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 154. № 9. P. 602–613.
6. Qaseem A., Humphrey L.L., Sweet D.E. et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. № 3. P. 218–231.
7. Шестакова Е.А., Галстян Г.П. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы // Проблемы эндокринологии. 2012. № 1. С. 61–66.
8. Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K. et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 12. P. 2632–2637.
9. Monami M., Ahrén B., Dicembrini I. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 2. P. 112–120.
10. Monami M., Lamanna C., Desideri C.M. et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis // Adv. Ther. 2012. Vol. 29. № 1. P. 14–25.
11. Horton E.S., Silberman C., Davis K.L. et al. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 8. P. 1759–1765.
16. Sakamoto M., Nishimura R., Irako T. et al. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): crossover pilot study (J-VICTORIA study) // Cardiovasc. Diabetol. 2012. Vol. 11. P. 92.
17. Monami M., Dicembrini I., Martelli D. et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. Suppl. 3. P. 57–64.
18. Chan J.C., Scott R., Arjona Ferreira J.C. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10. № 7. P. 545–555.
19. Mulherin A.J., Oh A.H., Kim H. et al. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell // Endocrinology. 2011. Vol. 152. № 12. P. 4610–4619.
20. Makdissi A., Ghanim H., Vora M. et al. Sitagliptin exerts an anti-inflammatory action // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 9. P. 3333–3341.
21. Monami M., Dicembrini I., Antenore A. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 11. P. 2474–2476.
22. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да» // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 57–60.

Е.В. БИРЮКОВА, А.С. АМЕТОВ

Ключевые вопросы интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа: когда и с чего начинать?

1. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. et al. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 155. № 4. P. 615–622.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
3. DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review // JAMA. 2003. Vol. 289. № 17. P. 2254–2264.
4. Hirsch I.B., Bergenstal R.M., Parkin C.G. et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice // Clin. Diabetes. 2005. Vol. 23. № 2. P. 78–86.
5. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control // Diabetes Educ. 2006. Vol. 32. № 3. P. 423–432.



Литература

6. Neumiller J.J., Odegard P.S., Wysham C.H. Update on insulin management in type 2 diabetes // *Diabetes Spectrum*. 2009. Vol. 22. № 2. P. 85–91.
7. Overmann H., Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999. Vol. 43. № 2. P. 137–142.
8. Turner H.E., Matthews D.R. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 56. № 1. P. 19–25.
9. White J.R. Jr., Campbell R.K., Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycaemic control // *Postgrad. Med.* 1997. Vol. 101. № 2. P. 58–60, 63–65, 70.
10. Jang H.C., Guler S., Shestakova M.; PRESENT Study Group. When glycaemic targets can no longer be achieved with basal insulin in type 2 diabetes, can simple intensification with a modern premixed insulin help? Results from a subanalysis of the PRESENT study // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. Vol. 62. № 7. P. 1013–1018.
11. Raccach D., Bretzel R.G., Owens D. et al. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough – what next? // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23. № 4. P. 257–264.
12. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3080–3086.
13. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 1. P. 1–7.
14. Home P.D. Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance // *Diabetes Obes. Metab.* 2000. Vol. 2. Suppl. 1. P. S7–S11.
15. Raccach D., Haak T.J., Huet D. et al. Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: results of the OSIRIS study // *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38. № 6. P. 507–514.
16. Lankisch M.R., Ferlinz K.C., Leahy J.L. et al. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 12. P. 1178–1185.
17. Nicolucci A., Del Prato S., Vespasiani G.; ELEONOR Study Group. Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEONOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 12. P. 2524–2526.
18. Owens D.R., Luzio S.D., Sert-Langeron C. et al. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 11. P. 1020–1027.
19. Lee F., Zhang Q., Mersey J. et al. Glycaemic control and costs with insulin glargine plus glulisin versus premix – a randomized, prospective, observational study // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. Suppl. 1. P. S406.
20. Riddle M.C., Vlahjic A., Jones B.A. et al. Comparison of 3 intensified insulin regimens added to oral therapy for type 2 diabetes: twice-daily aspart premixed vs glargine plus 1 prandial glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. Suppl. 1. 409-PP. P. A113–A114.
21. Fritsche A., Larbig M., Owens D. et al. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes: results of the GINGER study // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 2. P. 115–123.
22. Davidson M.B., Raskin P., Tanenberg R.J. et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure // *Endocr. Pract.* 2011. Vol. 17. № 3. P. 395–403.
23. Dailey G., Lin J., Wang E. Efficacy and safety of a basal-bolus insulin plus insulin glulisine in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 5 clinical trials // *Diabetes*. 2012. Vol. 61. Suppl. 1. P. 284. Abstr. 1102-P.
24. Cali A., Dailey G., Lin J. et al. A pooled analysis of patients with type 2 diabetes mellitus to evaluate the efficacy and safety of a basal-bolus regimen across different age groups // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. Suppl. 1. Abstract 943.
25. Oroszlan T. Efficacy and safety in patients switched to an insulin glargine plus Rapid-acting analog basal-bolus regimen: the GLAD study // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. Suppl. 1. 2272-PO. P. A604–A605.

Н.А. ЧЕРНИКОВА

Сердечно-сосудистая форма диабетической автономной нейропатии

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003. 378 с.
2. Casellini C.M., Vinik A.I. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies // *Endocr. Pract.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 550–566.
3. Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 6. P. 1480–1481.
4. Vinik A., Erbas T., Pfeifer M.A. et al. Diabetic autonomic neuropathy // *Ellenberg & Rifkin’s Diabetes Mellitus* / Ed. by D. Porte, R.S. Sherwin, A. Baron. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003. P. 789–804.
5. Rosen S.D., Camici P.G. The brain-heart axis in the perception of cardiac pain: the elusive link between ischaemia and pain // *Ann. Med.* 2000. Vol. 32. № 5. P. 350–364.
6. Wackers F.J., Young L.H., Inzucchi S.E. et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 8. P. 1954–1961.
7. Beller G.A. Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. № 19. P. 1918–1923.
8. Schannwell C.M., Schneppenheim M., Perings S. et al. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy // *Cardiology*. 2002. Vol. 98. № 1–2. P. 33–39.
9. Kumar A., Prineas R.J., Arnold A.M. et al. Prevalence, prognosis, and implications of isolated minor nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities in older adults cardiovascular health study // *Circulation*. 2008. Vol. 118. № 25. P. 2790–2796.
10. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2010. Vol. 121. № 7. P. e46–e215.
11. Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. № 4. P. 319–320.
12. Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress

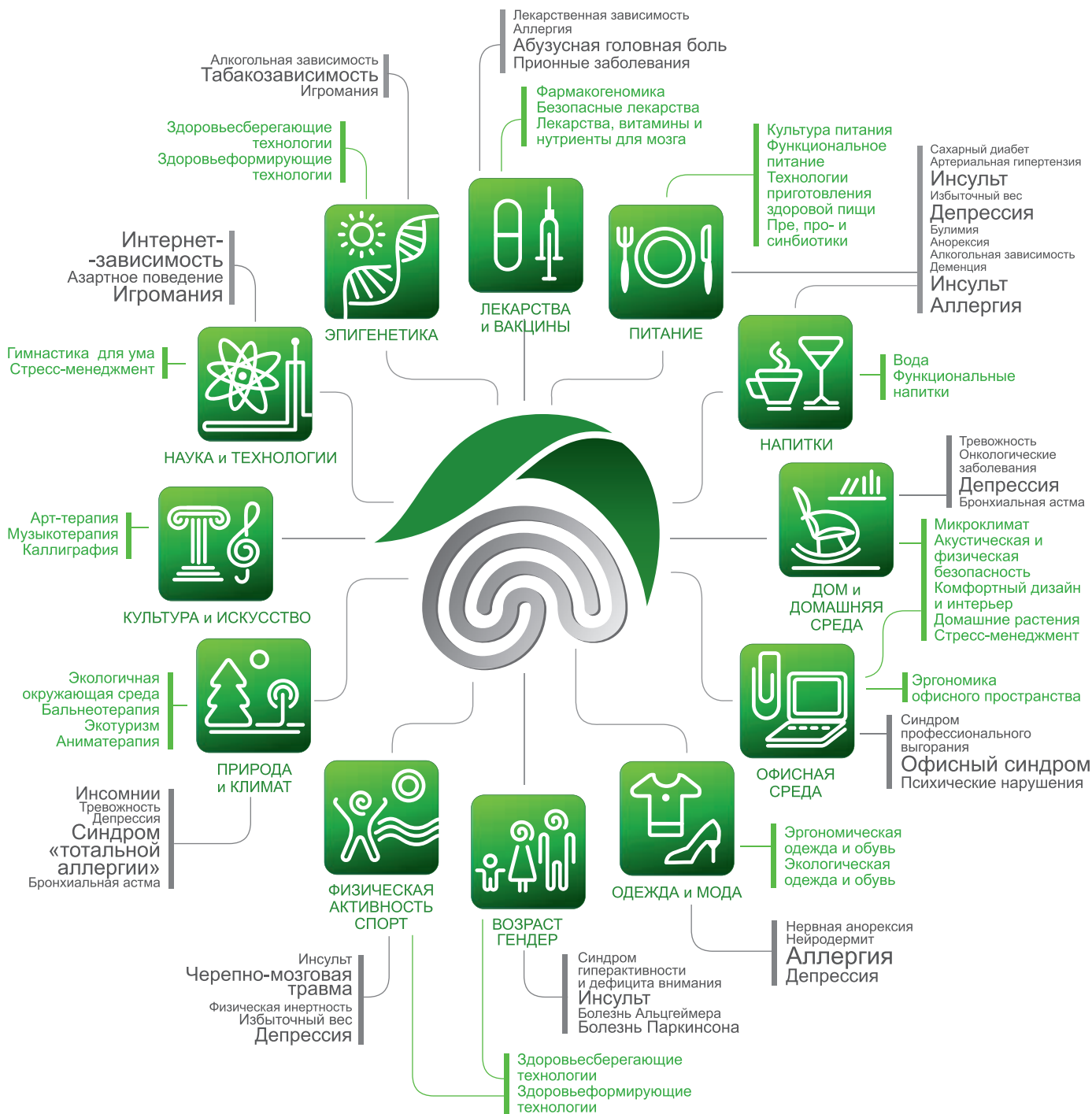


ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

ИСКУССТВО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ

1-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

ИНТЕРАКТИВНАЯ ВЫСТАВКА 16-19 МАЯ 2013



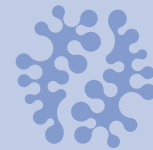
Информационно-образовательный проект «ЭКОЛОГИЯ МОЗГА» разработан Ассоциацией междисциплинарной медицины совместно с Европейским советом по проблемам мозга (European Brain Council) в рамках международной компании «Век мозга» («Age of the Brain»)

МОСКВА
экопарк
СОКОЛЬНИКИ
www.braineco.ru



Литература

- following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 9. P. 2064–2071.
13. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
 14. *Воробьев С.В., Караханян К.С., Кириченко Д.А. и др.* Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена // *Лечащий врач*. 2009. № 1. С. 64–66.
- И.А. СТРОКОВ, А.С. ФОКИНА, В.А. ГОЛОВАЧЕВА, О.С. ФЕДОРОВА**
Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии
1. *Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z.* Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87. № 1. P. 4–14.
 2. *Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.* Диабетическая нейропатия. М.: МИА, 2011. 438 с.
 3. *Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И.* Диабетическая энцефалопатия // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. Спецвыпуск № 2. С. 30–40.
 4. *Прихожан В.М.* Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981. 220 с.
 5. *Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А. и др.* Клиника диабетической невропатии // *РМЖ*. 1998. Т. 6. № 12. С. 797–801.
 6. *Строков И.А.* Диабетическая невропатия // *Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 506–529.
 7. *Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др.* Распространенность и факторы риска развития диабетической полинейропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // *Нервно-мышечные болезни*. 2012. № 1. С. 25–31.
 8. *Shaw J.E., Zimmer P.Z., Greis F.A. et al.* Epidemiology of diabetic neuropathy // *Textbook of diabetic neuropathy / Ed. by F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low et al.* New York: Thieme, 2002. P. 64–82.
 9. *Tesfaye S., Selvarajah D.* Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28. Suppl. 1. P. 8–14.
 10. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.
 11. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
 12. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
 13. *Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др.* Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // *Проблемы эндокринологии*. 2003. Т. 49. № 2. С. 1–4.
 14. *Ziegler D.* Glycemic control // *Textbook of diabetic neuropathy / Ed. by F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low et al.* New York: Thieme, 2003. P. 91–96.
 15. *Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L. et al.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. № 6. CD007543.
 16. *Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9739. P. 419–430.
 17. *Лаврова И.Н.* Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полинейропатии. Клинико-генетическое исследование: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
 18. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
 19. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
 20. *Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др.* Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // *Молекулярная биология*. 2003. № 3. С. 345–348.
 21. *Nikitin A.G., Chudakova D.A., Strokov I.A. et al.* Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 79. № 3. P. 446–452.
 22. *Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al.* Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol.* 2003. Vol. 40. Suppl. 2. P. S375–S379.
 23. *Cameron N.E., Cotter M.A.* Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. S31–S37.
 24. *Ziegler D.* Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.
 25. *Ziegler D.* Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 208–220.
 26. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
 27. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.* Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
 28. *Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J.* Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 19. № 2. P. 227–250.
 29. *Melhem M.F., Craven P.A., Liachenko J. et al.* Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 1. P. 108–116.
 30. *Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al.* Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.



Литература

31. Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // *Horm. Metab. Res.* 1999. Vol. 31. № 12. P. 632–635.
32. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
33. Sun L.Q., Chen Y.Y., Wang X. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 84. № 7. P. 961–973.
34. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
35. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 26. № 11–12. P. 1495–1500.
36. Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of alpha-lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // *Microvasc. Res.* 1999. Vol. 58. № 1. P. 28–34.
37. Hofmann M.A., Schiekofer S., Kanitz M. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor-kappa B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 8. P. 1310–1316.
38. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of alpha-lipoic acid // *Lipoic acid in health and disease* / Ed. by J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer. New York: Marcel Dekker Inc., 1997. P. 337–360.
39. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
40. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии // *Неврологический журнал.* 2000. № 5. С. 14–19.
41. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липовая кислота в лечении симптомной диабетической полинейропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // *Фарматека.* 2004. Т. 88. № 11. С. 69–73.
42. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
43. Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // *Abstracts of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFG and NEURODIAB.* Regensburg, September 2–5, 2004. P. 195.
44. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
45. Строков И.А., Фокина А.С., Солоха О.А. Тиолепта® уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полинейропатии – исследование «Этика» // *Медицинский совет.* 2012. № 4. С. 60–65.
46. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 3. P. 343–348.
47. Ishida Y., Ohara T., Okuno Y. et al. Alpha-lipoic acid and insulin autoimmune syndrome // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 9. P. 2240–2241.
48. Uchigata Y., Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease) // *Ann. Med. Interne. (Paris).* 1999. Vol. 150. № 3. P. 245–253.

Е.В. ДОСКИНА, И.И. КОЧЕРГИНА

Новые возможности ведения больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

1. DCCT Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. № 3. P. 195–203.
2. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-й вып. М., 2011.
4. Michalk D.V., Wingenfeld P., Licht C.H. Protection against cell damage due to hypoxia and reoxygenation: the role of taurine and the involved mechanisms // *Amino Acids.* 1997. Vol. 13. P. 337–346.
5. Wu Q.D., Wang J.H., Fennessy F. et al. Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis // *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 277. № 6. Pt. 1. P. C1229–C1238.
6. Дошкина Г.А., Силаева Т.Ю., Ярцев Е.И. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // *Вопросы медицинской химии.* 1976. Т. 22. № 1. С. 503–507.
7. Maturo J., Kulakowski E.C. Taurine binding to the purified insulin receptor // *Biochem. Pharmacol.* 1988. Vol. 37. № 19. P. 3755–3760.
8. Han J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 287. № 5. P. E1008–E1018.
9. Di Leo M.A., Santini S.A., Silveri N.G. et al. Long-term taurine supplementation reduces mortality rate in streptozotocin-induced diabetic rats // *Amino Acids.* 2004. Vol. 27. № 2. P. 187–191.
10. Nandhini A.T., Thirunavukkarasu V., Anuradha C.V. Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine // *Acta Physiol. Scand.* 2004. Vol. 181. № 3. P. 297–303.
11. Seghieri G., Tesi F., Bianchi L. et al. Taurine in women with a history of gestational diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 76. № 2. P. 187–192.
12. Li C., Cao L., Zeng Q. et al. Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by downregulating angiotensin II type2 receptor expression // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 105–112.
13. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2007. № 2. С. 40–49.



Литература

Т.Ю. ДЕМИДОВА, В.В. ПРИЛЕПСКАЯ
Современные возможности терапии ожирения. Результаты наблюдательной программы ВЕСНА

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Report. 1998. 2003.
2. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 7. P. 898–904.
3. Eckel R.H., Krauss R.M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee // Circulation. 1998. Vol. 97. № 21. P. 2099–2100.
4. Rao S.V., Donahue M., Pi-Sunyer F.X. et al. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity as a risk factor in coronary artery disease // Am. Heart J. 2001. Vol. 142. № 6. P. 1102–1107.
5. Hession M., Rolland C., Kulkarni U. et al. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities // Obes. Rev. 2009. Vol. 10. № 1. P. 36–50.
6. Larsen T.M., Dalskov S.M., van Baak M. et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 22. P. 2102–2113.
7. Tay J., Brinkworth G.D., Noakes M. et al. Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. № 1. P. 59–67.
8. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Фарматека. 2009. № 12. С. 91–94.
9. Rush A.J., Zimmerman M., Wisniewski S.R. et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features // J. Affect. Disord. 2005. Vol. 87. № 1. P. 43–55.
10. Wadden T.A., Berkowitz R.L., Sarwer D.B. et al. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. № 2. P. 218–227.
11. Palatty P.L., Saldanha E. Pharmacotherapy for weight management // J. Assoc. Physicians India. 2012. Vol. 60. P. 34–40, 45.
12. McMahon F.G., Fujioka K., Singh B.N. et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 14. P. 2185–2191.
13. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine // Am. J. Med. 1999. Vol. 106. № 2. P. 179–184.
14. Hanotin C., Thomas F., Jones S.P. et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1998. Vol. 22. № 1. P. 32–38.
15. McNeely W., Goa K.L. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity // Drugs. 1998. Vol. 56. № 6. P. 1093–1024.
16. James W.P., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9248. P. 2119–2125.
17. James W.P.T. The SCOUT study: risk benefit profile of sibutramine in overweight high risk cardiovascular patients // Eur. Heart J. Suppl. 2005. Vol. 7. Suppl. L. P. L44–L48.
18. James W.P., Caterson I.D., Coutinho W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 10. P. 905–917.
19. Caterson I.D., Finer N., Coutinho W. et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 6. P. 523–530.
20. Tyczynski J.E., Oleske D.M., Klingman D. et al. Safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine): a retrospective cohort study // Drug Saf. 2012. Vol. 35. № 8. P. 629–644.
21. Funk K.L., Stevens V.J., Appel L.J. et al. Associations of internet website use with weight change in a long-term weight loss maintenance program // J. Med. Internet Res. 2010. Vol. 12. № 3. P. e29.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- Только НОВИНКИ
- Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- Подарки и СКИДКИ покупателям
- Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

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

V РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА
Москва 18–20 ноября, 2013 г.



V RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS AND METABOLIC SKELETAL DISEASES
2013 November 18–20 Moscow

rcop2013@yandex.ru



V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Уважаемые коллеги!

Российская ассоциация по остеопорозу извещает о проведении V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, который состоится 18–20 ноября 2013 г. в Москве на базе гостиничного комплекса «Космос» по адресу проспект Мира, 150.

Президент конгресса – академик РАН и РАМН профессор И.И.Дедов.
Рабочие языки – русский и английский.

В программу конгресса будут включены следующие вопросы:

- Эпидемиология и социально-экономические аспекты остеопороза и переломов
- Патогенез и генетика остеопороза
- Вторичный остеопороз при хронических заболеваниях внутренних органов и трансплантации
- Остеопороз, ассоциированный с приемом медикаментов
- Гендерные и возрастные аспекты остеопороза (постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, остеопения у детей)
- Первичная и вторичная профилактика остеопороза и переломов
- Диагностика остеопороза и оценка риска переломов
- Современные подходы к лечению остеопороза
- Вопросы остеопороза в травматологии и ортопедии
- Диагностика и лечение гиперпаратиреоза, остеомалиции, костной болезни Педжета и других метаболических заболеваний скелета
- Механизмы развития и современные подходы к ведению больных остеоартрозом
- Микрористаллические артропатии
- Саркопения – принципы диагностики, профилактики и лечения

Регистрационный взнос:

	До 1 июня 2013 г.	До 15 августа 2013 г.	При регистрации во время Конгресса
Члены РАОП	1200 руб.	1500 руб.	1800 руб.
Другие участники	1500 руб.	2000 руб.	2200 руб.
Аспиранты, клинические ординаторы	500 руб.	800 руб.	1000 руб.

Начало электронной регистрации и приема тезисов 1 февраля 2013 г.

Окончание электронной регистрации 1 июня 2013 г.

Окончание приема тезисов 1 июля 2013 г.

Тезисы принимаются на двух языках – русском и английском.
Тезисы будут публиковаться после рассмотрения научным комитетом конгресса.
Подробности на сайте <http://www.volga-tours.ru>



ГЛЮКОМЕТР

без кодирования – проще простого!

Высокая точность измерений • Не требует кодирования • Фермент нового поколения

Сахарный диабет относится к числу наиболее распространенных болезней цивилизации. ВОЗ назвала сахарный диабет эпидемией XXI века. Но сегодня можно жить с ним долго и добиваться успехов в жизни. Надо только научиться управлять диабетом. А чтобы им эффективно управлять, надо знать свой уровень сахара крови. Для этого существуют так называемые средства самоконтроля, а проще говоря, глюкометры. Но какой выбрать, какой точнее, проще в использовании? Давайте обратимся к производителю. А кто вообще придумал глюкометр?

Первый переносной глюкометр был предложен немецкой компанией «Байер». И случилось это в 1969 г. А в 1985 г. компания «Байер» разработала и вывела на рынок следующую новинку – глюкометр, который впервые позволял сохранять результаты измерений в памяти, представляя возможность их сравнивать.

Вскоре компания «Байер» предложила технологию, позволившую уменьшить размер капли крови для тестирования и не делать анализ столь травмирующим. Эта технология основана на капиллярном всасывании крови тест-полоской.

Последняя инновация от компании «Байер» – это технология **«Без кодирования»**.

Эта технология используется в работе нового глюкометра – **«Контур ТС (CONTOUR TS)»**. Технология «Без кодирования» отличается тем, что пациенту больше не нужно вводить чип или цифры при открывании каждого нового флакона тест-полосок. По данным европейского исследования, некоторое число людей при выполнении этой процедуры ошибаются по самым разным причинам: из-за своей невнимательности или из-за того, что недопоняли, что и как надо делать. Они забывают о необходимости введения кода или вводят его неправильно. Соответственно они получают неверный результат. Неправильно кодированный прибор может давать результат с ошибкой до 43%* и выше – это очень значимо, особенно для людей с лабильным диабетом или находящихся на инсулине.

Каждая тест-полоска к глюкометру **«Контур ТС»** содержит в себе специальный дополнительный электрод, который и позволяет глюкометру определять ее свойства. Поэтому пациенту не надо задумываться, правильно ли закодирован прибор. Тестирование с помощью глюкометра **«Контур ТС»** очень простое – нужно только вставить тест-полоску в порт и поднести палец с крошечной капелькой крови к кончику полоски. Даже на кнопки не надо нажимать! **«Контур ТС»** прост в применении и точен, т.к. исключаются ошибки, связанные с неправильным кодированием. В тест-полосках используется фермент нового поколения, исключающий нежелательные влияния на результат неглюкозных сахаров, лекарственных препаратов, кислорода и пр. Время измерения составляет всего 8 сек, что позволяет пользоваться прибором на работе, дома, в дороге.

*Joy Frank, RN; Linda Rivera, RN, BSN Consumer Product Testing, Inc., Fairfield, New Jersey Jane F. Wallace, CCRA; Joan Lee Parkes, PhD, CCRA; Clinical & Outcomes Research, Bayer Healthcare LLC, Diabetes Care. Performance and Ease of use of the CONTOUR™ TS Blood Glucose Monitoring System: Capillary, Venous and Alternative Site Testing (AST) Blood, 2007.

www.bayerhealthcare.ru

Телефон бесплатной горячей линии по глюкометрам «Байер» 8 800 200 44 43

 **КОНТУР.ТС**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.