

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3

2011

эндокринология

Актуальное интервью

Эмма ВОЙЧИК:
«Люблю решать сложные задачи»

Клиническое эссе

Заместительная терапия гипотиреоза:
нерешенные проблемы или предрассудки
прошлого?

Обзор

Методы лечения тиреотоксикоза

Врачебный практикум

Новая форма метформина медленного
высвобождения

Как выбрать препарат сульфонилмочевины

Осложнения сахарного диабета

Диагностика и лечение диабетической
нейропатии

Терапия микроальбуминурии

Да, у меня диабет.
Но я живу полной жизнью!

Я контролирую диабет, а не он меня! Нужно взять и решить: не раскисать, не забывать о себе заботиться и самой создавать себе настроение!

Конечно, я слежу за сахаром.

С глюкометром OneTouch® Select® это просто:

- большой экран
- меню на русском языке
- тест-полоски сами втягивают кровь

Глюкометр OneTouch® Select®

Johnson & Johnson®

Имеются противопоказания. Необходимо проконсультироваться со специалистом.



Рег. ул. ФСС 2008/00018/41 11.02.2010 Товар зарегистрирован

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

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

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

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

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

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

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

- Эмма ВОЙЧИК: «Люблю работать в экстриме, быстро решать сложные задачи» 2
Е.В. БИРЮКОВА
Исторические вехи и современные направления развития инсулинотерапии 6

Заболевания щитовидной железы

- Е.В. БИРЮКОВА
Терапия гипотиреоза: все ли мы знаем о ее возможностях? 10
В.В. ФАДЕЕВ
Заместительная терапия гипотиреоза: нерешенные проблемы
или предрассудки прошлого? 16
Н.А. ПЕТУНИНА, Л.В. ТРУХИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН
Болезнь Грейвса: современный взгляд на вопросы лечения 24

Сахароснижающая терапия

- А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА, Е.В. РОМАНОВА
Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры
инсулина с широким спектром действия 30
Ашот МКРТУМЯН:
«Производные сульфонилмочевины эффективны, безопасны
и экономически обоснованы» 35

Осложнения сахарного диабета

- Э.А. ВОЙЧИК, Л.А. РОГОВА
Диабетическая нейропатия: возможности диагностики и лечения 38
Э.Р. ХАСАНОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, К.О. ГАЛСТЯН
Возможности нейропротекторной терапии в лечении диабетической
полинейропатии 46
А.А. НЕЛАЕВА, Ю.В. ХАСАНОВА, Н.П. ИВАНОВА
Тиоктовая кислота: новый подход к лечению диабетической нефропатии 52

Медицинский форум

- Йододефицитные заболевания: пути решения проблемы 60
Актуальные возможности в лечении акромегалии 63
Синдром тиреотоксикоза и его влияние на сердечно-сосудистую деятельность 66
Список литературы 68



Эмма ВОЙЧИК: «Люблю работать в экстриме, быстро решать сложные задачи»

За ее плечами – более 45 лет работы в эндокринологии и тысячи пролеченных больных. Замечательный врач-клиницист и ученый, автор многочисленных статей и научных трудов, она с удовольствием делится своими знаниями с молодыми специалистами, участвуя в международных и российских конгрессах, конференциях, симпозиумах. Недавно заведующая Эндокринологическим центром ЦКБ № 1 ОАО РЖД, заслуженный врач РФ, к. м. н. Эмма Анатольевна ВОЙЧИК отметила свой юбилей. В беседе с нашим корреспондентом Эмма Анатольевна рассказала не только о методах диагностики и лечения эндокринных заболеваний, применяемых в возглавляемом ею центре, но и о своем нестандартном пути в специальность.



– Эндокринология стала делом Вашей жизни. Скажите, выбор специальности был сознательным или случайным?

– Абсолютно случайным. Многие в моей жизни было определено волей случая. В 1964 г. я окончила педиатрический факультет Воронежского мединститута. Кстати, одновременно со мной, но лечебный факультет окончил Иван Ива-

нович Дедов, ныне – Главный эндокринолог страны, президент РАМН. Об эндокринологии я имела весьма смутное представление, поскольку во время учебы у нас по данной специальности было всего-навсего факультативное двухдневное занятие. По распределению оказалась в Тамбове, где жили мои родители, стала участковым врачом детской поликли-

ники. К тому времени я уже знала, что имею проблемы с щитовидной железой – у меня был тиреотоксикоз. Естественно, обратилась за помощью в Противозобный диспансер – такими диспансерами была представлена в те годы эндокринологическая служба страны. Главный врач предложил лечиться и занять вакантную ставку эндокринолога. Я согласилась, хо-



Актуальное интервью

ты поначалу только то и умела, что посмотреть щитовидную железу у пациента и узнать, есть ли у него сахарный диабет. К слову говоря, мои коллеги по диспансеру – несколько немолодых женщин – недалеко ушли от меня в познаниях. Я купила том по внутренним болезням под редакцией В.Г. Баранова (посвященный эндокринным болезням) и принялась его изучать. Поначалу прием проводила следующим образом: осматривала больного, потом лезла в книгу, которая вся была подчеркнута, находила нужное место, читала и только потом начинала разбираться с пациентом. Изучая научную литературу, ведя прием больных, постепенно постигала основы специальности.

Клиническую ординатуру, спустя пять лет, я уже проходила по эндокринологии в Морозовской детской клинической больнице. Я даже целый год исполняла обязанности заведующей отделением без права подписи, пока сама заведующая писала кандидатскую диссертацию. Моим куратором была Валентина Александровна Петеркова, которая сейчас является директором Института детской эндокринологии. Потом встала проблема выбора между аспирантурой и работой. Профессор Ю.А. Князев сказал: диссертацию ты защитишь позже, но нужна прописка. Меня прописали по лимиту, я работала на ставку как педиатр и совмещала на полставки как эндокринолог. По воле случая, придя однажды на педиатрический вызов к ребенку, познакомилась с его отцом, который оказался заместителем главврача поликлиники «старых большевиков». Он пригласил меня на работу в качестве эндокринолога.

– Что это была за поликлиника и кого обслуживала?

– Всего таких поликлиник в Москве было три. В них обслуживались видные деятели партии и правительства, а также искусства, науки, бывшие дипломаты, вы-

шедшие на пенсию. «Призывной» возраст пациентов – от 60 лет и старше. Я работала в той, что располагалась по улице Жолтовского, за театром Моссовета. Два дня приема чередовались с тремя днями работы на выезде и наоборот. Уже тогда я пыталась усовершенствовать профилактическую направленность службы. Выезжая по одному вызову, просила подготовить список с адресами других пациентов, находящихся поблизости, навещая их по дороге. Это позволяло сократить количество экстренных вызовов, улучшить качество обслуживания. Безусловно, контингент больных был сложный, но ко мне относились с уважением. А уже оттуда меня пригласили на работу в ЦКБ № 3 МПС по ул. Часовая. Здесь для меня открылось такое большое поле научной и практической деятельности: кафедра эндокринологии (тогда ее возглавляла проф. Е.А. Васюкова), где в то время аспирантами были А.С. Аметов и А.М. Мкртумян, отделения на 120 коек с большим потоком больных, что я осталась надолго и работаю здесь уже 36 лет. Я люблю работать в больнице, в экстриме, быстро решать сложные задачи.

– С какими экстремальными ситуациями приходилось сталкиваться и справляться?

– Это диабетические комы, гипогликемические комы, коматозные состояния, связанные с гипокортицизмом, тиреотоксические кризы и все другие неотложные состояния у больных с эндокринной патологией. У меня непростой характер, это правда, но я по гороскопу Телец и не боюсь брать на себя ответственность и принимать решение. Я ставлю цель, я к ней иду и добиваюсь. Но, как разумный человек, я способна на компромиссы, если не уверена в своей правоте. Но если мое мнение верно, то буду его отстаивать. Мне всегда интересно быть в курсе последних достижений, инноваций, применять новые методы лечения

на практике. В 1990 г. я в составе первой делегации российских медиков, куда входил и профессор Александр Сергеевич Аметов, попала в Америку, в Миннеаполис. Там я познакомилась со структурой Международного диабетологического центра, где в том числе занимались обучением больных сахарным диабетом. Это была удивительная школа, где больным объясняли, что такое диабет, как они должны изменить образ жизни, как правильно делать инъекции инсулина, как измерять сахар, как питаться, как предупредить гипогликемию, как ухаживать за ногами и заниматься спортом. У нас в стране в 1990 г. такой системы еще не было. И я поставила перед собой цель – организовать подобный класс в нашей больнице. В Москву с пустыми магазинными полками я везла через океан не дефицитные продукты, а позаимствованные у американских коллег муляжи продуктов, пособия, слайды – все, что смогла из них «выжать». Школа, созданная в те годы, развивается и продолжает работать по сей день, хотя имеет некоторое отличие от большинства российских школ диабета.

– В чем ее отличие?

– Цели у нас одни, но методы достижения выстраиваются по-другому. Например, у нас все больные с СД 1 и 2 типа, которые лечатся в отделении или приходят на прием, вместе обучаются в классе. Обычно врачи проводят два занятия: большое по одной теме для всех, а затем – небольшие по тем проблемам, которые беспокоят пациентов. Что касается планирования индивидуального питания, мы используем принципы структуры питания Международного центра в Миннеаполисе – это система эквивалентной замены продуктов. Углеводы делятся на фруктовые, крахмальные и молочные единицы. Это не хлебные единицы. Подсчет хлебных единиц – это немецкая школа, которая предполагает, что хлеб можно

Эндокринология



поменять по содержанию углеводов на фрукты, а фрукты – на молоко. Но это совершенно разные продукты. Фрукты – это только углеводы, молоко – это животный продукт, в его состав входят белки, жиры и углеводы. А крахмалы – это «долгоиграющие» углеводы и растительный белок, которые представлены в хлебе, макаронах, каше, картофеле. Мы обязательно подсчитываем содержание в рационе белков, жиров и того, что можно употреблять, условно не учитывая. Эта сбалансированная система здорового питания применяется не только при диабете, но и при ожирении в течение более 40 лет. Основа всего этого – здоровое питание. В России бытует мнение, что мясо можно есть, не учитывая, сколько его съешь. Хотя мясо – это белки, нагрузка на почки. А углеводы, наоборот, ограничивают, потому что во всех таблицах написано, что эти продукты повышают сахар. На самом деле это неправильная модель питания. При индивидуальном суточном калораже 50–55% калорий больной с диабетом, с ожирением, да и просто здоровый человек должен получать за счет углеводов. Так мы эволюционно устроены. Для нас углеводы являются основным источником энергии. Если мы принимаем сахароснижающие препараты – инсулин или таблетки – и сокращаем количество углеводов, то мы ставим организм производить глюкозу из собственных белков и жиров с помощью стрессовых гормонов через печень. Если к нам приходит больной, который ограничивает употребление углеводов, у него часто оказывается высокий сахар. Как только он начинает принимать пищу, составленную на основе нашего рациона, с включением в него макарон, каш, хлеба, картофеля (расширяя потребление углеводов), сахар в крови снижается, проходит депрессия, вызванная как неудачей в управлении диабетом, так и избытком стрессовых гормонов. Мы

ничего не запрещаем, мы только учим больных считать белки, жиры и углеводы.

– **Алгоритмы лечения сахарного диабета за эти годы также претерпели существенные изменения.**

– Особенно в последнее время произошел огромный скачок в терапии диабета, практически каждые полгода мы получаем что-то новое – и по препаратам, и по методикам. Чем раньше лечили больных диабетом? Как правило, это выглядело так: двухграммовый шприц с огромной иглой, свиные (животные) инсулины, все запрещалось, и больные переносили частые и тяжелые гипогликемии. Сегодня они могут жить как совершенно здоровые люди, получая соответствующее «нормальное» питание, новые сахароснижающие препараты, инсулиновые аналоги, которые действуют как собственный инсулин. Только нужно правильно выстроить комбинацию препаратов. Сейчас появились инкретины – ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1, – которые позволяют достигать хорошего контроля гликемии, снижения уровня артериального давления и избыточной массы тела у больных СД 2 типа без риска гипогликемий, сохраняют бета-клетки, предупреждают прогрессирование заболевания. Жить становится веселее.

– **Вы поддерживаете новый российский Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа?**

– Конечно, его положения мы уже используем в своей практике. Это очень структурированный, персонализированный (возраст, наличие осложнений, ожидаемая продолжительность жизни, риск гипогликемий) подход к пациенту для определения индивидуальных целевых значений гликемии. Сахароснижающая терапия назначается в зависимости от уровня HbA1c. Это все согласуется с тем

консенсусом, который уже принят в Европе и Америке в 2010 г. Но у них более жесткие требования – через 3 месяца менять терапию, если она неэффективна. В нашем консенсусе оговорено: не позже, чем через 6 месяцев. Каждый врач имеет право выбора. Мне всегда нравились гибкий подход и возможность маневрировать. При назначении сахароснижающей терапии у своих пациентов проверяем не только уровень гликированного гемоглобина, но и С-пептида. Это может быть монотерапия, может быть комбинация из 2–3 препаратов, включая инсулин. Главное – помочь пациенту добиться компенсации диабета.

– **Общезвестно, что только своевременно поставленный диагноз и адекватная терапия помогут избежать осложнений при диабете. Что значит – своевременно?**

– Распознать сахарный диабет вовремя – а речь в первую очередь идет о диабете 2 типа, поскольку диабет 1 типа составляет 5–7% от общего числа случаев заболевания, – удается редко. Причины тому известны: отсутствие выраженных симптомов – болезнь подкрадывается незаметно, слабая информированность населения об этом грозном заболевании, нехватка эндокринологов в амбулаторно-поликлинической службе, нежелание самих больных нести ответственность за лечение, например, многие, зная о болезни, просто от нее отмахиваются. Именно поэтому – когда пациент не участвует в лечении диабета – и развиваются осложнения. Что мне понравилось в Миннеаполисе? Там в команде, которая занимается пациентом, пациент является главным, его обучают и переключают затем на него часть ответственности за свое состояние. Наша больница является ведомственным учреждением, и поэтому у нас постоянный контингент больных. Когда они обращаются в железнодорожные медицинские учреждения, то получают необходимую информацию о диа-



Актуальное интервью

бете и возможность обучаться. Нам каждого железнодорожника нужно сохранить на рабочем месте. Они же, в свою очередь, тоже борются за то, чтобы остаться в своей профессии. Меня радует, что сейчас есть доступные безопасные препараты, которые позволяют продлить профессиональное долголетие работников, обеспечивающих безопасность движения поездов. Мы занимаемся также лечением пациентов с метаболическим синдромом, который, как известно, способствует развитию сахарного диабета, с ожирением, назначая соответствующую терапию (индивидуальное питание, физические нагрузки, современные препараты).

– С какими осложнениями сахарного диабета приходится чаще всего сталкиваться?

– Нам приходится постоянно сталкиваться с грозным инвалидизирующим осложнением – с диабетической стопой. И здесь также многое зависит от самого пациента, от соблюдения им элементарных правил безопасности, от необходимости своевременного обращения к специалисту. Что же получается на практике? Больной поранит ногу и сидит дома, пока у него не начнет развиваться гангрена, либо обращается за помощью к хирургу в поликлинику по месту жительства (между прочим, мало кто из хирургов владеет искусством лечить диабетическую стопу). Учитывая значимость проблемы, мы усилили профилактическую работу. Гангрена чаще развивается у тех больных СД, у которых нарушено кровообращение в конечностях, поэтому, помимо тестов на диабетическую нейропатию, у всех пациентов проверяем состояние кровообращения в стопах. Если оно нарушено, проводится ангиография и восстановление кровообращения с помощью баллонной ангиопластики либо установки стентов. Мы также широко применяем ангиографию у больных с диабетом, что-

бы предупредить риск инсультов, инфарктов.

– Болезни щитовидной железы занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринных заболеваний. Полагаю, что больных с патологиями щитовидной железы немало наблюдается и в вашем Эндокринологическом центре.

– Очень много узловых зобов – включая многоузловые. К сожалению, нередко встречается рак. У нас хорошие диагностические возможности: исследование гормонального статуса, УЗИ, пункционная биопсия, то есть верификация диагноза, консервативное и радикальное лечение. Очень много случаев гипотиреоза – снижения функции щитовидной железы. Причем у гипотиреоза много масок: он проявляется в виде сердечной, почечной недостаточности, заболеваний нервной системы. Одна из причин развития гипотиреоза – йододефицит. И вторая большая проблема связана с широким употреблением йодсодержащих препаратов для лечения различных заболеваний и йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. К примеру, препарат амиодарон (Кордарон), содержащий йод, применяется для лечения нарушений сердечного ритма. Его часто назначают, не учитывая исходное состояние щитовидной железы. В результате на фоне длительного лечения ритм восстанавливается, но зато может развиться гипотиреоз либо йодиндуцированный тиреотоксикоз. Так что йодсодержащие препараты следует назначать с особой осторожностью тем, у кого сомпрометирована щитовидная железа.

Заболеваниям щитовидной железы сопутствует офтальмопатия, которую мы также лечим в нашем центре. Лечение должно проводиться очень скрупулезно. Мы применяем оригинальную методику, которая нам досталась в наследство от Галины Сергеевны Зефириной (доцента кафедры эндокринологии,

которая была учителем для многих эндокринологов). Лечение включает ремиттирующую схему приема глюкокортикоидов, которая обеспечивает терапевтический эффект и не подавляет функцию собственных надпочечников.

Очень много случаев остеопороза, который, к сожалению, поздно диагностируется. В результате пациенты поступают уже с различными переломами. И конечно, все чаще приходится сталкиваться с такой проблемой XXI века, как андрогенный дефицит у мужчин, когда после 30 лет у мужчин резко снижается уровень половых гормонов. Безусловно, это не только российская беда, это всемирное явление. Здесь повинны и экология, и изменение среды обитания, и образ жизни.

Нужно отметить, что больных с эндокринными патологиями, к сожалению, меньше не становится, поэтому я вижу необходимость и пользу обучения пациентов: это должен быть красивый, непрерывно обновляющийся процесс. В центре мы проводим занятия по ожирению, сахарному диабету, по заболеваниям щитовидной железы. Такие занятия просто необходимы и по остеопорозу, однако это требует определенных затрат, все упирается в отсутствие ставок, финансирования.

Ну а мне по-прежнему хочется апробировать новые методики, препараты, приборы. Я востребована как лектор, часто выступаю. Имея большой клинический опыт и самую новую информацию, я с удовольствием делюсь ею с коллегами. Сейчас мне многое нравится, мне интересно жить, хватило бы только времени и сил, добрых и умных друзей. И я благодарна судьбе за то, что 36 лет работаю в железнодорожном здравоохранении, которое позволило мне постоянно совершенствоваться в профессии, защитить диссертацию, готовить молодых специалистов и сохранить лучшие традиции отраслевой медицины.

Подготовила С. Евстафьева

Эндокринология



МГМСУ,
Москва

Исторические вехи и современные направления развития инсулинотерапии

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

В этом году исполняется 90 лет со дня открытия инсулина Бантингом и Бестом. Событие было знаменательно тем, что удачный научный эксперимент за короткий срок – всего несколько месяцев – дал потрясающий результат в клинической практике. В январе 1922 г. в детской больнице Торонто впервые в клинической практике было проведено успешное лечение инсулином 14-летнего мальчика (Л. Томпсон), страдавшего тяжелой формой сахарного диабета (СД) 1 типа. Жизнь подростку удалось спасти. По-прежнему из существующих сахароснижающих препаратов инсулин – наиболее эффективный гипогликемический препарат. И что еще важно – по применению инсулина в лечении диабета накоплен самый большой клинический опыт. Инсулинотерапия жизненно необходима всем пациентам с сахарным диабетом 1 типа; у 30–40% пациентов с СД 2 типа, как убедительно продемонстрировали результаты UKPDS, только она позволяет достичь контроля гликемии. В отличие от других сахароснижающих препаратов не существует максимальной дозы инсулина, превышение которой не приводит к терапевтическому эффекту. На сегодняшний день пересматриваются многие традиционные представления о фармакотерапии СД 2.

Принципиально важно, что показанием для инсулинотерапии стала не длительность заболевания, а невозможность достижения рекомендованного целевого контроля гликемии другими терапевтическими методами.

продолжительности и улучшение качества жизни пациентов.

Первыми появились препараты инсулина короткого действия (рис. 1). Они содержали лишь одну единицу инсулина в 1 мл раствора (позже их концентрация была увеличена), при их применении возникали определенные неудобства, поскольку эффект препаратов был слишком кратковременным. В 1924 г. Э.П. Джослин, по праву считающийся родоначальником клинической инсулинотерапии, пред-



Рис. 1. Один из первых препаратов инсулина

На заре инсулинотерапии основной задачей лечения СД было выживание больных. Результаты современных исследований представили неопровержимые доказательства того, что тяжесть и прогресси-

вание осложнений СД имеют прямую зависимость от степени компенсации заболевания. Сегодня совершенствование терапии СД направлено на достижение стабильной компенсации заболевания, обеспечивающей увеличение

ложил схему изменения мест инъекций инсулина и даже указал при этом на отличия в фармакокинетике всасывания препарата из различных зон тела. Вместе со Штольпе он стал основателем интенсивной инсулинотерапии,



90-летие открытия инсулина

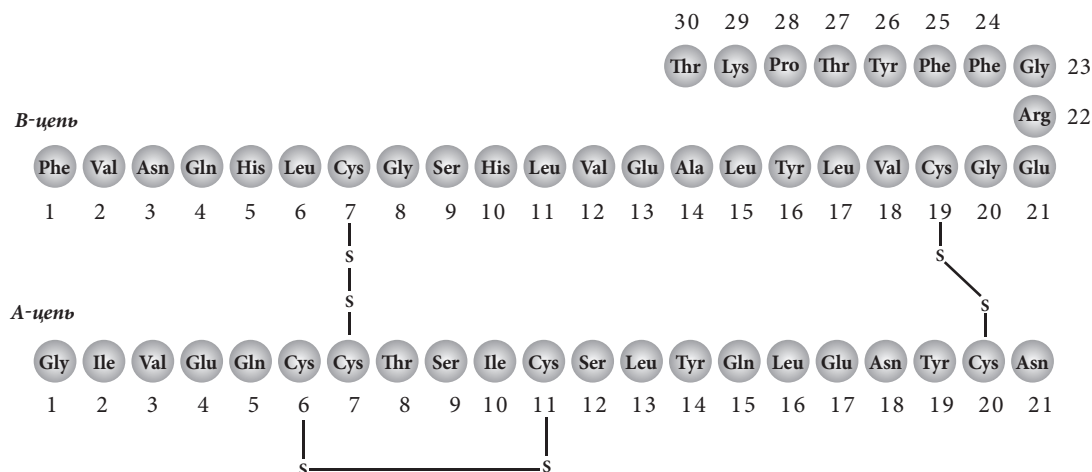


Рис. 2.
Структура
инсулина
человека

разработав схему начала инсулинотерапии, которая заключалась во введении небольших доз инсулина короткого действия перед тремя основными приемами пищи.

Однако в первые годы применения инсулина приходилось сталкиваться с многочисленными трудностями. Так, например, особой проблемой были получение и стандартизация препаратов инсулина. Долгое время (вплоть до 70-х гг. XX века) гормон выделяли из поджелудочной железы животных путем экстракции с последующей многостадийной очисткой и называли соответственно свиной, бычий, свиной/бычий инсулин. Среди нерешенных вопросов оставались точность дозирования, изменение дозы инсулина в зависимости от приема пищи, техника инъекций (инъекции производились стеклянными шприцами с длиной иглы до 2,5 см), серьезные осложнения в местах инъекций (липодистрофии), а также систематический контроль фармакологического действия препарата.

Первые синтезированные инсулины характеризовались недостаточной стабильностью и содержали большое количество примесей. Кроме того, растворы инсулинов имели кислую реакцию, что, с одной стороны, защищало их от

воздействия содержащихся в растворе панкреатических ферментов, а с другой – приводило к замедлению скорости всасывания гормона и болезненным ощущениям в местах инъекций. Дальнейшие усилия были направлены на получение инсулинов с нейтральной реакцией (рН 7,0–7,6) для быстрого всасывания из подкожно-жировой клетчатки.

В начале 40-х гг. прошлого века из-за появления препаратов инсулина пролонгированного действия инсулинотерапия существенно изменилась. В результате добавления белка протамина к кристаллическому цинк-инсулину были получены препараты средней длительности действия: протамин-цинк-инсулин и инсулин-цинк-суспензия; первым из них был NPH (Neutral Protamin Hagedorn). Основной целью введения таких препаратов инсулина было уменьшение числа ежедневных инъекций. Одноразовое введение пролонгированных препаратов инсулина получило широкое распространение. Однако вскоре выяснилось, что данная тактика инсулинотерапии не только не позволяет нормализовать гликемию, но и чревата развитием тяжелых гипогликемических состояний, особенно при увеличении дозы для обеспечения компенсации СД.

Белковая природа инсулина была определена еще в 1928 г., однако его первичная структура была расшифрована лишь в 1951 г. в лаборатории Ф. Сангера. Молекула инсулина представляет гетеродимерный полипептид, состоящий из цепочек А и В, ковалентно соединенных между собой двумя дисульфидными связями (рис. 2). Рентгеноструктурный анализ продемонстрировал, что кристаллический цинк-инсулин состоит из трех димеров. В растворе молекула инсулина легко переходит в агрегированное состояние, которое зависит от концентрации белка, температуры, рН и содержания цинка.

В 1960-е гг. были выполнены первые исследования по фармакокинетике инсулина, описана внутрииндивидуальная вариабельность абсорбции препарата из-под кожи. Спустя четыре года П. Катсояни разработал технологию химического синтеза инсулина.

В клинической практике необходимо учитывать физиологические суточные колебания секреции инсулина, поскольку главной задачей инсулинотерапии является максимальная имитация секреции инсулина у здорового человека. Как известно, существует два компонента секреции гормона: базальный (фоновый),

эндокринология



90-летие открытия инсулина

Таблица 1. Модификация аминокислотного состава инсулина в его аналогах

Препарат	Цепь инсулина	Модификация
Аналоги ультракороткого действия		
Лизпро (Хумалог)	B	ProB28 ↔ LysB29
Аспарт (НовоРапид)	B	ProB28 → AspB28
Глулизин (Апидра)	B	AspB3 → LysB3 LysB29 → GluB29
Аналоги продленного действия		
Гларгин (Лантус)	B	На C-конце + ArgB31, ArgB32
	A	AspA21 → GlyA21
Детемир (Левемир)	B	На C-конце LysB29 + C14 ЖКЦ* (миристиновая кислота)
	B	Отсутствие ThrB30

* ЖКЦ – жирнокислотная цепь.

происходящий непрерывно, и стимулированный приемом пищи (пиковый). В идеале необходимо максимально имитировать эндогенную секрецию с помощью препаратов инсулина различной продолжительности действия. Важным событием стало завершение исследований DCCT и UKPDS, которые продемонстрировали возможность профилактики развития и прогрессирования диабетических осложнений при жестком контроле гликемии. Одновременно стали очевидными недостатки стандартных препаратов инсулина, которые не обеспечивали необходимую гибкость терапии и нередко вызывали гипогликемию при попытке нормализации уровня HbA1c. Быстрое совершенствование технологии привело к появлению высокоочищенных инсулинов животного происхождения, инсулинов длительного действия, и, наконец, появился рекомбинантный инсулин, синтезированный в *E. coli*. Сегодня современные генно-инженерные технологии позволяют вносить изменения в структуру молекул рекомбинантных белков и получать модифи-

цированные инсулины (аналоги). Спектр применяемых препаратов инсулина становится все шире, включая как традиционные препараты, так и аналоги инсулина, обладающие заданными фармакокинетическими и/или фармакодинамическими свойствами. На практике доступность препаратов инсулина с разной скоростью, временным профилем и длительностью действия обеспечивает возможность лучшего метаболического контроля с меньшим риском гипогликемических состояний. С появлением аналогов инсулина стала возможной более точная имитация эндогенной секреции. Поскольку современные препараты инсулина короткого действия (ИКД) выпускаются в виде концентрированных растворов, молекулы гормона в них самопроизвольно агрегируют и образуют гексамеры. С одной стороны, гексамеры стабилизируют молекулу инсулина, но с другой – в кровь всасываются с некоторой задержкой, только после диссоциации на хорошо абсорбируемые димеры и мономеры, что отражает время начала

действия инсулина. Эта особенность и определяет фармакокинетический профиль ИКД. Медленное всасывание ИКД требует, чтобы инъекция была сделана за 30–45 минут до приема пищи, очевидно, что это неудобно для пациентов, и, как показывает практика, мало кто фактически выдерживает эту паузу.

Преодолеть задержку всасывания инсулина в кровь удалось путем создания ультракоротких аналогов инсулина, которые были получены в результате снижения стабильности гексамеров инсулина. Фармакокинетика ультракоротких инсулиновых аналогов отличается тем, что после инъекции происходят быстрая диссоциация на мономеры и поступление их в циркулирующую кровь. Именно этим объясняется разница в скорости начала действия ИКД и аналогов инсулина ультракороткого действия. Применение ультракоротких аналогов инсулина позволяет достигать целевого уровня гликемии при минимальном риске развития гипогликемии. Кроме того, индивидуальные различия во времени достижения максимальной концентрации значительно менее выражены при использовании ультракоротких аналогов инсулина, чем при введении ИКД.

Первым инсулиновым аналогом, ставшим доступным для клинического применения и наиболее изученным, является аналог ультракороткого действия – инсулин лизпро (Хумалог) (табл. 1). Другой удачный пример модификации аминокислотной последовательности молекулы инсулина человека – инсулин аспарт (НовоРапид). В последние годы стал доступен еще один аналог инсулина ультракороткого действия – инсулин глулизин (Апидра). Ультракороткие аналоги инсулина обладают явными фармакокинетическими преимуществами перед ИКД – более ранним началом действия (через 5–15 минут после инъекции), быстрым достижением пика



90-летие открытия инсулина

концентрации (примерно через 60 минут), меньшей продолжительностью действия (3–4 часа), что обеспечивает удобство применения для пациентов с СД.

Базальная секреция инсулина у здорового человека составляет 0,5–1,0 МЕ/час и поддерживает концентрацию в сыворотке крови от 5 до 15 мкЕд/мл, обеспечивая примерно половину ежедневной потребности в инсулине с предсказуемым профилем секреции. Поэтому идеальный базальный инсулин должен соответствовать следующим физиологическим характеристикам: это ровный профиль, беспиковое суточное действие, постоянно предсказуемый эффект и, кроме того, эффективный контроль гликемии с меньшей частотой гипогликемий. Инсулиновые аналоги пролонгированного действия разработаны на основе двух разных принципов. Одной из возможностей пролонгировать действие инсулина стало изменение изоэлектрической точки его молекулы в направлении нейтрального pH, что снижает растворимость молекулы в месте подкожной инъекции и обеспечивает медленное всасывание препарата из этого участка. Так появился первый аналог человеческого инсулина пролонгированного действия – инсулин гларгин (Лантус). При введении в подкожную жировую клетчатку (pH = 7,4) слабокислый раствор Лантуса (pH = 4) вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов инсулина. В дальнейшем из этих структур происходит высвобождение гексамеров гларгина, их диссоциация на димеры и мономеры. При этом в крови в течение 24 ч поддерживаются постоянные уровни инсулина при отсутствии пиков концентрации, что позволяет вводить гларгин один раз в сутки (рис. 3).

Иным способом пролонгирования действия инсулина стала модификация структуры для его связывания с альбумином сы-

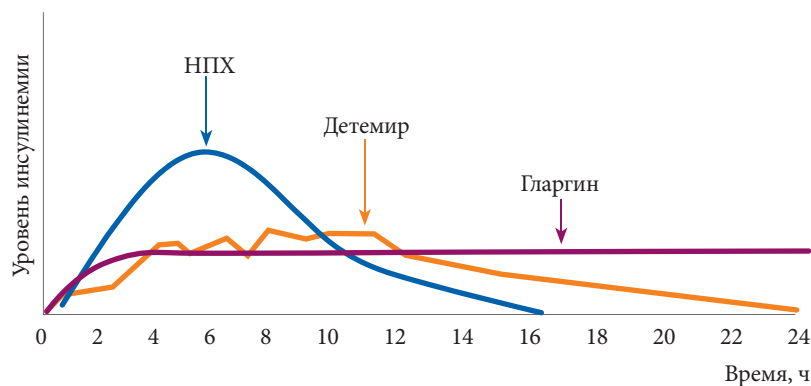


Рис. 3. Профили действия базальных инсулинов

воротки. Инсулин детемир (Левемир) – ацилированный аналог инсулина длительного действия. Ацетилирование молекулы инсулина жирной кислотой не только обеспечивает связывание с альбумином, но и усиливает самоассоциацию гексамеров инсулина. В целом межиндивидуальная вариабельность у аналогов инсулина длительного действия ниже, чем у NPH-инсулина.

Среди препаратов инсулина сегодня доступны и готовые смеси инсулина, профиль активности которых определяется сочетанием фармакологических параметров его составляющих. В настоящее время разработаны готовые аналоговые смеси инсулина, их болюсный компонент представлен аналогом инсулина ультракороткого действия. Смешанные инсулины наиболее удобны для пациентов с СД 2 типа со стабильным режимом дня и питания, лиц старшей возрастной группы, что позволяет при общем сокращении количества ежедневных инъекций контролировать как постпрандиальную, так и базальную гликемию.

Для преодоления неудобств, связанных с введением инсулина, были созданы современные оригинальные инъекционные системы (шприц-ручки различных модификаций), позволяющие объединить несколько этапов инъекций. Они не только удобны в примене-

нии, но и гарантируют точность дозы и безопасность, а также позволяют произвести инъекцию в любых условиях. Перспективы инсулинотерапии связывают с разработкой различных методов введения инсулина (например, пероральный, ингаляционный). Однако пока ни один из новых способов, к сожалению, не оказался совершенным.

Подводя итоги, следует отметить, что со времени открытия инсулина Ф. Бантингом и Ч. Бестом прошел век, но инсулинотерапия по-прежнему относится к одному из наиболее востребованных и эффективных в диабетологии фармакологических подходов. Необходимы дальнейшие усилия для повышения эффективности гликемического контроля у пациентов с СД. До сих пор остаются актуальными сказанные давно слова пионера клинической инсулинотерапии Э.П. Джослина: «Инсулин – лекарство для умных, а не для дураков, будь то врачи или пациенты». Не менее актуально высказывание автора первого в мире пособия по инсулинотерапии (1924) Дж. Хэрропа: «Как часто бывает при появлении новых терапевтических средств, в случае с инсулином мы имеем дело с “палкой о двух концах”. Если применять его правильно – это благо, а если неправильно – это опасность для больного». ⑤

эндокринология



Терапия гипотиреоза: все ли мы знаем о ее возможностях?

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

Все больший интерес врачей вызывают заболевания щитовидной железы. Гипотиреоз – это состояние, обусловленное дефицитом тиреоидных гормонов, который может быть вызван поражением самой железы, гипоталамо-гипофизарной системы, а также резистентностью тканей и органов к действию тиреоидных гормонов. Впервые гипотиреоз, причиной которого являлась атрофия щитовидной железы, описан В. Галлом в 1873 г. [9]. Немного позднее В. Орд предложил термин «микседема» (микс – «слизистый», едема – «отек») – слизистый отек кожи и подкожной клетчатки. В настоящее время этот термин используется для характеристики наиболее тяжелых форм заболевания. В статье рассматриваются вопросы клиники, диагностики и лечения гипотиреоза.

Гипотиреоз – одно из частых эндокринных заболеваний: его распространенность, по данным различных исследований, составляет от 0,2 до 1–2% и возрастает среди лиц старшего возраста, особенно женщин [1, 3, 6]. В возрастной популяции старше 60 лет гипотиреоз выявляется в 6–12% случаев. Причем с возрастом количество больных как манифестным, так и субклиническим гипотиреозом увеличивается [7, 8, 13]. Пациент с гипотиреозом, особенно не выявленным ранее, пациент с не всегда типичной яркой клинической картиной заболевания может встретиться в

практике врача любого профиля. Диагноз нередко ставится с большим опозданием, даже при выраженной симптоматике, поэтому врачу необходимо хорошо знать клинические проявления заболевания, принципы диагностики и методы лечения.

Наиболее распространен первичный гипотиреоз (95%), вызванный патологическим процессом в самой щитовидной железе. Патология щитовидной железы может выявиться с рождения. Причинами врожденного гипотиреоза чаще являются дефекты развития органа (агенезия, дисгенезия) или врожденная несостоятельность

ферментативных систем, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов. В настоящее время у взрослых наиболее распространен первичный гипотиреоз, возникающий в результате аутоиммунного тиреоидита [9]. Другими частыми причинами первичного гипотиреоза являются оперативное вмешательство, терапия радиоактивным йодом.

На долю центрального гипотиреоза приходится не более 5% случаев, он обусловлен недостаточностью секреции тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофиза и обычно оказывается одним из проявлений гипопитуитаризма [2, 12]. Вторичный гипотиреоз развивается при воспалительных, травматических или деструктивных поражениях гипоталамо-гипофизарной области (некроз, опухоль, кисты, кровоизлияние, хирургическое вмешательство, облучение).

Причина периферического гипотиреоза – резистентность тканей и органов к действию тиреоидных гормонов или образование антител к ним; эта форма заболевания встречается на практике крайне редко.

По степени тяжести заболевания различают:

- *субклинический гипотиреоз (или латентный)* – клинические симптомы могут отсутствовать или слабо выражены; определяется повышенный уровень



ТТГ крови при нормальных показателях тиреоидных гормонов. Встречается у 10–20% населения. Известно, что около 5% случаев субклинического гипотиреоза ежегодно переходят в манифестный, который в течение ближайших 4–8 лет развивается уже у 20–50% пациентов [4, 7];

- **манифестный гипотиреоз** сопровождается клиническими проявлениями, определяются повышенный уровень ТТГ и снижение уровня тиреоидных гормонов в крови. Встречается у 1,5–2% женщин и 0,2% мужчин, среди лиц старше 60 лет – у 6% женщин и 2,5% мужчин;
- **тяжелый гипотиреоз** (длительно существующий) с исходом в гипотиреоидную (микседематозную) кому.

Клиническая картина

Клиническая картина гипотиреоза определяется недостатком тиреоидных гормонов, которые влияют практически на все процессы в организме. В результате происходит угнетение метаболических реакций и, что особенно важно, замедляются окислительные процессы, снижается активность различных ферментных систем [3, 14].

В целом для заболевания характерны неспецифичность клинической картины, нарушения функции различных органов и систем, маскирующие основные проявления патологии щитовидной железы. Кроме того, проявления гипотиреоза могут присутствовать при заболеваниях другой этиологии.

Ранние симптомы тиреоидной недостаточности неспецифичны, появляются незаметно. Кроме того, в ряде случаев симптомы полностью отсутствуют, особенно это справедливо в отношении субклинической формы гипотиреоза. Однако нередко встречаются пациенты с настолько яркими проявлениями заболевания, что исследование в крови ТТГ носит лишь подтверждающий характер. Надо сказать: иногда даже

при наличии выраженных симптомов этот диагноз может быть опровергнут результатами гормонального исследования.

Скорость появления симптомов зависит от характера основного заболевания. Например, после тиреоидэктомии клиническая картина гипотиреоза обычно развивается в течение 3–6 недель. Симптомы, связанные с нарушением функционального состояния ЦНС, являются наиболее постоянными: наблюдаются вялость, сонливость, апатичность, ухудшение памяти; снижаются способность концентрировать внимание, острота восприятия и реакции. Нарушается сон: появляются сонливость в дневные часы и, напротив, бессонница ночью. Психическая деятельность быстро нормализуется под влиянием заместительной терапии.

Основными наиболее беспокоящими пациентов клиническими проявлениями являются зябкость, быстрая утомляемость, вялость. Примечательно, что, несмотря на снижение или отсутствие аппетита, часто отмечается прибавка массы тела. Кроме того, снижается двигательная активность, речь становится замедленной. По мере прогрессирования гипотиреоза в коже и мягких тканях накапливаются кислые мукополисахариды, что обуславливает развитие синдрома микседемы с характерной одутловатостью лица, с грубыми чертами, отеком конечностей. При осмотре пациентов, особенно при далеко зашедшем гипотиреозе, можно обнаружить бледность, утолщение и сухость кожных покровов, выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога), выпадение ресниц и волос на голове (волосы на голове теряют блеск), ломкость и исчерченность ногтей, макроглоссию. При длительном дефиците тиреоидных гормонов утрачивается способность поддерживать нормальную температуру тела.

Отложение мукополисахаридов в голосовых связках и сухость слизистых оболочек дыхательных путей делают тембр голоса низким, а

голос – грубым, иногда хриплым. Может снижаться острота слуха. Вентиляторные реакции на гипоксию и гиперкапнию ослаблены. Иногда отмечается синдром ночного апноэ; при тяжелом гипотиреозе сон в дневные часы также может сопровождаться остановкой дыхания. Наблюдается склонность к инфекционным заболеваниям дыхательных путей, которые отличаются вялым затяжным течением, иногда без температурных реакций.

Наиболее выраженные изменения сердечно-сосудистой системы возникают при тяжелом течении первичного гипотиреоза. Классическими проявлениями заболевания являются брадикардия, глухость сердечных тонов. Однако в случае сердечной недостаточности и анемии пульс, напротив, может быть даже учащен. Коронарный и общий кровоток замедлены. Систолическое давление снижено, диастолическое нормально или даже повышено. Пульсовое давление соответственно снижено. В полости перикарда может накапливаться трансудат, его количество, как правило, не бывает большим (15–150 мл). Перикардиальный выпот определяется у трети больных с гипотиреозом и характеризует

Клиническая картина гипотиреоза определяется недостатком тиреоидных гормонов, которые влияют практически на все процессы в организме. В результате происходит угнетение метаболических реакций и, что особенно важно, замедляются окислительные процессы, снижается активность различных ферментных систем.

ся высоким содержанием белка, холестерина и мукоидного вещества [6, 8]. Перикардит может сочетаться с другими проявлениями



ми полисерозита – плевральным выпотом и асцитом. Накопление в тканях и серозных полостях белка и жидкости обусловлено усиленной экстравазацией белков плазмы и недостаточностью лимфооттока. Сердце нередко увеличено в размерах за счет дилатации желудочков и увеличения объема миокарда в результате отека.

При тяжелом течении заболевания формируется «микседематозное сердце» с недостаточностью кровообращения. Первое клиническое описание «микседематозного сердца» дал Zondek в 1918 г., выделив основные его признаки – брадикардию, кардиомегалию, а позже (1938) описал характерные ЭКГ-изменения: сглаженность зубцов Р и Т. Относительно редкое развитие сердечной недостаточности при гипотиреозе связано с тем, что патологические изменения в миокарде происходят параллельно снижению основного

функции, часто определяется гипотиреозом или ахлоргидрией. Нарушение моторики приводит к развитию дискинезии желчных путей с образованием камней, атоническим запорам, а в тяжелых случаях – кишечной непроходимости. Иногда наблюдается гепатомегалия. Функция почек при гипотиреозе также нарушается: снижается диурез из-за уменьшения скорости почечного кровотока, клубочковой фильтрации, характерна атония мочевыводящих путей, что благоприятствует развитию мочевой инфекции. Нарушения функции почек и секреции антидиуретического гормона могут приводить к гипонатриемии.

У больных с гипотиреозом нередко развивается анемия (нормохромная нормоцитарная, гипохромная железodefицитная, V_{12} -дефицитная), что усиливает дистрофические изменения миокарда и, соответственно, усугубляет нарушения гемодинамики. Наличие мегалобластов указывает на сопутствующий аутоиммунный гастрит. Снижение агрегационной способности тромбоцитов, плазменного уровня факторов Виллебранда и IX фактора свертывания в сочетании с повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

Изменения опорно-двигательного аппарата характеризуются артралгиями, ригидностью мышц, выпотом в суставных полостях. Со стороны периферической нервной системы наблюдаются парестезии (обусловлены туннельными невропатиями), невралгии, нарушения вкуса; замедление сухожильных рефлексов используется в диагностике гипотиреоза.

Нарушения половой функции у женщин нередко характеризуются меноррагиями, обильными и продолжительными менструациями, часто на фоне ановуляторных циклов. У большинства пациенток с гипотиреозом имеется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. Характерна функциональная гиперпролактинемия, приводящая к галакторее и аменорее.

Нелеченый первичный гипотиреоз изредка приводит к гиперплазии тиреотропных клеток гипофиза. Такие больные могут жаловаться на головную боль, нарушения зрения, а при обследовании у них иногда выявляется увеличение турецкого седла. После лечения левотироксином все эти проявления исчезают. У таких пациентов концентрация ТТГ заметно повышена и длительно не снижается до нормы.

При вторичном гипотиреозе отсутствует стимулирующее воздействие ТТГ на щитовидную железу. Как показывает практика, существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреоза нет. В зависимости от степени поражения вторичный гипотиреоз может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, которые могут на определенном этапе их развития включать снижение секреции антидиуретического гормона.

Хотя клинические симптомы гипотиреоза достаточно хорошо изучены, на практике иногда возникают определенные сложности при диагностике заболевания [3, 6, 12]. Надо сказать, что описанные клинические проявления характерны для развернутой картины недиагностированного или длительно не леченного тяжелого гипотиреоза. При этом в некоторых случаях поражение отдельных органов и систем представляется как ведущий симптом, что приводит к формированию клинических масок гипотиреоза:

- терапевтические: ИБС, гипертоническая болезнь, желчно-каменная болезнь, хронический колит, гломерулонефрит;
- ревматологические: полиартрит, миокардит, полисерозит;
- гематологические: анемия (нормо- и гипохромная анемия);
- психоневрологические: депрессия, остеохондроз;
- гинекологические: синдром поликистозных яичников, менометроррагии, синдром галактореи-аменореи.

С тех пор как были изучены особенности метаболизма тиреоидных гормонов – образование основного количества трийодтиронина (Т3) из тироксина (Т4) в периферических тканях, – препаратом выбора при лечении гипотиреоза стал синтетический Т4, который обладает свойством депонирования и превращается в метаболически активный трийодтиронин в соответствии с индивидуальной потребностью.

обмена. Важно подчеркнуть, что при своевременном адекватном лечении гипотиреоза дистрофические изменения миокарда подвергаются обратному развитию, наблюдается полное исчезновение симптомов, свидетельствующих о поражении сердца [5, 14]. Поражение органов ЖКТ характеризуется отеком и атрофией слизистой, снижением моторной



В других случаях картина заболевания значительно варьирует в зависимости от тяжести и длительности тиреодной недостаточности, а также от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний и их возраста. Так, у пожилых пациентов симптомы гипотиреоза могут быть ошибочно расценены как проявления процесса старения, болезни Паркинсона [4, 8].

Окончательный диагноз гипотиреоза уточняется с помощью лабораторных исследований. Лабораторная диагностика заболевания довольно проста: достаточно определить сывороточные уровни ТТГ и свободного Т₄; при этом ТТГ является наиболее чувствительным маркером первичного гипотиреоза [2, 3]. Для субклинического гипотиреоза характерно повышение концентрации ТТГ при нормальном уровне свободного Т₄, для манифестного – повышение концентрации ТТГ и снижение свободного Т₄. При вторичном гипотиреозе снижены концентрации не только Т₄, но и ТТГ, хотя в ряде случаев (особенно при заболеваниях гипоталамуса) уровень ТТГ нормальный, но снижена его биологическая активность.

В клиническом анализе крови наблюдается норма- или гипохромная анемия; в ряде случаев выявляются В₁₂-дефицитная анемия и увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови отмечаются повышение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов, нередко – гипогликемия. Снижение содержания общего белка, увеличение концентрации креатинина (в отсутствие почечной недостаточности), гипонатриемия и гипоосмолярность наблюдаются при тяжелом гипотиреозе. К частым лабораторным проявлениям гипотиреоза относятся повышение концентрации в сыворотке крови ферментов креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), свидетельствующее о выраженности дистрофии миокарда. В клиническом анализе мочи изредка наблюдается протеинурия.

Таблица 1. Фармакологические параметры тиреоидных гормонов

Параметр	Левотироксин	Лиотиронин
Степень всасывания	60–80%	90–100%
Пик всасывания	спустя 4–6 ч	спустя 2–3 ч
Период полураспада	6–8 дней	1 день
Латентный период (с момента первого приема препарата до начала действия)	2–3 дня	6–12 ч
Длительность действия	1–3 недели	5–10 дней

Электрокардиографические изменения включают брадикардию, низкий вольтаж зубцов, удлинение интервала PQ, депрессию сегмента ST, часто – снижение амплитуды зубца Т или его уплощение. КТ и МРТ позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще – опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. При первичном гипотиреозе иногда выявляется увеличение размеров турецкого седла, которое обусловлено гиперплазией тиреотрофов аденогипофиза.

Заместительная терапия

Примечательно, что гипотиреоз – это первое эндокринное заболевание, при котором стала использоваться заместительная терапия, обеспечивающая возмещение дефицита тиреоидных гормонов [5, 12]. Заместительная терапия гипотиреоза дает впечатляющий эффект: за несколько недель кардинально меняется не только внешность пациентов, самочувствие, но и их поведение, улучшаются умственные способности, возрастает физическая активность. Лечение всех форм заболевания является пожизненным; исключение составляет гипотиреоз, вызванный введением каких-либо медикаментов или веществ, блокирующих выработку тиреоидных гормонов (препараты лития, амиодарон, тиреостатики).

Для успешного лечения гипотиреоза необходимо знание некоторых фармакологических характеристик препаратов тиреоидных гормонов. Как видно из данных таблицы 1, эти препараты различаются по активности, скорости действия и времени циркуляции в крови. С тех пор как были изучены особенности метаболизма тиреоидных гормонов – образование основного количества трийодтиронина (Т₃) из тироксина (Т₄) в периферических тканях, –

При подборе индивидуальной дозы L-тироксина ориентируются прежде всего на клиническую картину и уровень в крови ТТГ. После изменения дозы препарата, как известно, концентрация ТТГ меняется медленно, поэтому целесообразно исследовать этот показатель не ранее чем через 6–8 недель после назначения полной заместительной дозы L-тироксина.

препаратом выбора при лечении гипотиреоза стал синтетический Т₄, который обладает свойством депонирования и превращается в метаболически активный трийодтиронин в соответствии с индивидуальной потребностью [2, 6, 14].



В клиническом аспекте эффект депонирования является крайне важным: при однократном приеме L-тироксина за счет дейодирования постоянная концентрация Т3 поддерживается в течение суток, что позволяет принимать препарат раз в сутки. Вследствие резких колебаний плазменного уровня Т3 препараты L-трийодтиронина не всегда могут обеспечить эффективное действие и в то же время могут вызывать медикаментозный гипертиреоз. В отличие от L-трийодтиронина L-тироксин не вызывает резкого повышения уровня в крови Т3, что чревато опасными побочными эффектами у пожилых пациентов и больных с кардиальной патологией [4, 8, 12]. Начальная доза препарата и период достижения полной заместительной дозы определяются

Больным моложе 55–60 лет без сердечно-сосудистой патологии L-тироксин назначают из расчета 1,6–1,8 мкг/кг массы тела в сутки; у тучных пациентов расчет дозы лучше производить исходя из идеальной массы (ориентировочная начальная доза: женщины – 75–100 мкг/сут, мужчины – 100–150 мкг/сут). Такую дозу можно назначать с самого начала лечения заболевания. В ряде случаев потребность в L-тироксине с возрастом снижается, при этом уменьшение дозы препарата может достигать 20% и составлять 1 мкг/кг массы тела [3, 5].

Особенно большую осторожность нужно проявлять при лечении больных с кардиальной патологией, поскольку у таких пациентов существует высокая восприимчивость миокарда к тиреоидным гормонам, резкое усиление метаболизма повышает нагрузку на сердце и может вызвать ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4, 14]. Иначе говоря, компенсировать гипотиреоз у такой категории больных надо постепенно. Применение минимальных стартовых доз, удлинение периода адаптации организма к терапии дают возможность проводить лечение без опасения вызвать у них аритмию, стенокардию, явления сердечной недостаточности.

У пожилых больных, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, начальная доза препарата L-тироксина составляет 12,5–25 мкг/сут. Важно, что процесс адаптации к повышению суточной дозы до оптимально необходимой должен быть постепенным: ее следует увеличивать на 12,5–25 мкг/сут с интервалом в 4–8 недель до нормализации концентрации в крови ТТГ. Лечение проводится под контролем ЭКГ. В целом у таких пациентов L-тироксин назначается из расчета 0,9–1,0 мкг/кг массы тела в сутки [1, 4, 8]. При возникновении тахикардии или болей в области сердца доза временно уменьшается, при необходимости ограничиваются назначением суб-

оптимальных доз. Кроме того, при появлении или ухудшении кардиальной симптоматики необходимо провести коррекцию кардиальной терапии.

Супрессивная терапия L-тироксином используется у больных раком щитовидной железы после операции и лечения радиоактивным йодом для профилактики рецидива опухоли. Она подразумевает использование более высокой дозы L-тироксина, подавляющей синтез ТТГ до уровня ниже нормы, что может сопровождаться появлением более или менее выраженных клинико-лабораторных симптомов тиреотоксикоза. Целью супрессивной терапии (используются дозы 2,2 мкг/кг массы тела) является снижение концентрации в крови ТТГ менее 0,1 мМЕ/л [2, 12].

При подборе индивидуальной дозы L-тироксина ориентируются прежде всего на клиническую картину и уровень в крови ТТГ. После изменения дозы препарата, как известно, концентрация ТТГ меняется медленно, поэтому целесообразно исследовать этот показатель не ранее чем через 6–8 недель после назначения полной заместительной дозы L-тироксина. При проведении заместительной терапии первичного гипотиреоза целевым значением ТТГ является 0,5–1,5 мМЕ/л. Надо отметить, что целью заместительной терапии центрального (вторичного) гипотиреоза является поддержание содержания Т4 в крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя [14].

Проводя терапию больного с гипотиреозом, обязательно следует акцентировать внимание пациента на необходимости длительного и непрерывного приема L-тироксина.

В заключение следует отметить, что гипотиреоз является важной клинической проблемой. В настоящее время существует возможность проводить эффективное лечение заболевания, применяя современные препараты левотироксина. ❁

Проводя терапию больного с гипотиреозом, обязательно следует акцентировать внимание пациента на необходимости длительного и непрерывного приема L-тироксина.

индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, сопутствующей патологии, особенно кардиальной. Вся индивидуально подобранная доза принимается утром натощак. При пероральном приеме всасывается около 70–80% от принятой дозы L-тироксина; пик абсорбции препарата приходится на период между 30 и 60 мин после его приема, полностью он всасывается через 90 мин. Спустя 24–48 часов после начала лечения L-тироксином метаболическое действие становится заметным, а через 14 дней клинические симптомы гипотиреоза – менее выраженными. Следует знать, что после окончания лечения L-тироксином его действие прекращается через 2–3 недели [6, 12].

Литература →
С. 68

План региональных научно-практических конференций Группы компаний «Медфорум» на июнь – октябрь 2011 года

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	16 июня	Сочи
Педиатрия (подростковый возраст)	Педиатры и узкие специалисты	17 июня	Сочи
ЛОР, аллергология	Оториноларингологи, иммунологи, терапевты, семейные врачи	18 июня	Сочи
Репродуктивное здоровье женщины: от безопасного аборта к эффективной контрацепции	Акушеры-гинекологи	6 сентября	Самара
Педиатрия	Педиатры, терапевты, семейные врачи	сентябрь	Самара
Педиатрия, неонатология	Педиатры, неонатологи	сентябрь	Калининград
Детская неврология	Неврологи, педиатры, терапевты, семейные врачи	8 сентября	Астрахань
Неврология, психиатрия	Неврологи, психотерапевты, терапевты, семейные врачи	9 сентября	Астрахань
Неагрессивные способы вскармливания и ухода за детьми раннего возраста	Педиатры, неонатологи, дерматологи	сентябрь	Астрахань
Конференция с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии»	Инфекционисты, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, терапевты, педиатры	30 сентября	Оренбург
Пульмонология, аллергология	Пульмонологи, аллергологи, иммунологи, семейные врачи	октябрь	Волгоград
Оториноларингология, аллергология	Оториноларингологи, аллергологи, семейные врачи	октябрь	Волгоград
Детская хирургия и реаниматология	Детские хирурги, реаниматологи, кардиологи, педиатры, семейные врачи	октябрь	Уфа
Педиатрия (ОРВИ, грипп)	Педиатры, оториноларингологи, пульмонологи, иммунологи, семейные врачи	октябрь	Уфа
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи	октябрь	Уфа
Конференция с международным участием «Остеопороз»	Эндокринологи, ревматологи, травматологи, неврологи, рентгенологи, терапевты, семейные врачи	25 октября	Москва и Московская область
Международная школа «Герпес и ИППП»	Дерматовенерологи, инфекционисты, акушеры-гинекологи и неонатологи	19 октября	Москва и Московская область
ЛОР, аллергология	Оториноларингологи, аллергологи, семейные врачи	20 октября	Челябинск
Нейрокардиология (съезд)	Неврологи, кардиологи, терапевты, семейные врачи	27-28 октября	Самара

МЕДФОРУМ



Заместительная терапия гипотиреоза: нерешенные проблемы или предрассудки прошлого?

Д. м. н., проф. В.В. ФАДЕЕВ

Заместительная терапия гипотиреоза была и остается краеугольной проблемой тиреологии. В той или иной степени от нее зависят подходы к лечению большинства заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), при этом не только самого гипотиреоза, но и других – болезни Грейвса, рака ЩЖ и пр. Именно отсутствие современных синтетических препаратов левотироксина (L-T4) и, что, возможно, еще более важно, современных методов оценки функции ЩЖ, в частности точного определения уровня ТТГ, предопределило в начале и середине прошлого века органосохраняющую концепцию хирургического лечения заболеваний ЩЖ. Многие другие подходы той эпохи, совершенно справедливые для своего времени, к сожалению, продолжили свою жизнь и сейчас, в совершенно другой технологической эпохе, превратившись в предрассудки.

Если говорить о реально существующих и активно обсуждаемых в литературе проблемах заместительной терапии гипотиреоза, я бы выделил четыре основных.

1. *Заместительная терапия субклинического гипотиреоза.*

Этот вопрос дискутируется уже более 35 лет и все еще далек от решения.

2. *Целевой терапевтический диапазон для уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T4.*

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что для большинства здоровых людей более характерен так называемый низконормальный уровень ТТГ (0,4–2,0

мЕд/л). Возникает вопрос: есть ли основания считать такой уровень ТТГ оптимальным и на фоне заместительной терапии гипотиреоза?

3. *Качество жизни больных гипотиреозом.*

По имеющимся данным, качество жизни пациентов с гипотиреозом на фоне адекватной заместительной терапии (при нормальном уровне ТТГ) оказывается несколько ниже, чем в общей популяции здоровых людей. Другими словами, часть пациентов (5–10%), несмотря на поддержание нормального уровня ТТГ, продолжают предъявлять те или иные жалобы и в целом не удовлетворены своим состоянием.

Гипотез, пытающихся объяснить это явление, довольно много, одну из них я бы вынес в отдельную проблему ниже.

4. *Лечение гипотиреоза во время беременности.*

Здесь опять же основной вопрос состоит в сужении референсного диапазона для ТТГ и в показателях к назначению L-T4 в первом триместре беременности уже при уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л, к чему нас призывают (следует признать: не совсем напрямую) клинические рекомендации Endocrine Society от 2007 г.

Этим проблемам посвящены многие конгрессы и симпозиумы, выступления и материалы. Сейчас хотелось бы обсудить другие вопросы заместительной терапии, которые, в соответствии с названием статьи, можно воспринимать или как нерешенные проблемы, или как очень живучие предрассудки. Написать эту статью меня вдохновили многочисленные конференции в различных регионах нашей страны, на которых зачастую поднимались и продолжают подниматься одни и те же вопросы.

Согласно словарю В. Даля, «предрассуждение или предрассудок – предубеждение, твердое понятие, мнение, убеждение о деле, которое не довольно знаешь; мнение превратное или одностороннее, ложное, поверье, суеверие». В общем, понятно: «пред» – зна-



чит «до», рассудок – это логика, попытка понять причину, то есть предрассудок – это то, о чем не рассуждают, а просто почему-то в это верят. Например, старейший тиреологический предрассудок гласит: «При «щитовидке» противопоказаны активное воздействие солнечного света и всякого рода физиопроцедуры». Как-то не очень хочется комментировать этот пассаж, поскольку за многие годы он уже набил оскомину. Тем не менее предрассудок продолжает жить и здравствовать, не сдавая позиций в отечественной медицине. Откуда он появился? Чем «провинилась» перед солнцем именно щитовидная железа? Почему не молочная, не предстательная или еще какая-нибудь? Похоже, тому, кто просто верит, что солнце вредно для щитовидной железы, эти вопросы не приходят в голову. Наверное, такого рода странные представления, помимо упомянутой оскомины, порой дают себя почувствовать доктором-избавителем, который чуть ли не снимает оковы с ни в чем не повинного пациента, последние 5–7 лет проводящего летний отпуск без моря в средней полосе.

Давайте обсудим некоторые проблемы заместительной терапии гипотиреоза, в которых, на мой взгляд, можно усмотреть и очевидные предрассудки.

Есть ли у препаратов левотироксина побочные эффекты?

Возможно, кому-то такая постановка вопроса покажется странной. И тем не менее побочные эффекты – это эффекты (как правило, неблагоприятные), которые не относятся к прямым, то есть основным, ожидаемым нами от назначения того или иного препарата. Например, одним из побочных эффектов ингибиторов АПФ является сухой кашель. Отсюда возникает закономерный вопрос: могут ли быть побочные эффекты у препарата, который является абсолютным и точным аналогом эндогенного гормона? Очевидно, что у синтетических препаратов

L-T4 могут быть прямые закономерные эффекты тиреоидных гормонов, и эти эффекты, безусловно, могут быть неблагоприятными, но только в двух ситуациях: в случае передозировки (избыточной дозы) у пациента разовьется медикаментозный тиреотоксикоз со всеми его возможными осложнениями, при недостаточной же дозе у пациента будет сохраняться гипотиреоз, опять же со всеми его неблагоприятными последствиями. Таким образом, в ситуации, когда мы не допустили ни передозировки, ни недостаточности дозы, ожидать каких-либо неблагоприятных эффектов вряд ли приходится. О дозе же L-T4 с очень высокой точностью свидетельствует уровень ТТГ. Может ли у пациента быть передозировка L-T4, несмотря на нормальный уровень ТТГ? Таких данных нет, более того, даже данные о том, что экзогенный (не эндогенный!) субклинический тиреотоксикоз, за исключением отдельных групп лиц, имеет выраженные отдаленные неблагоприятные эффекты, принимаются не всеми. Проблема сохранения некоего дефицита тиреоидных гормонов у пациентов с гипотиреозом на фоне монотерапии L-T4, несмотря на нормальный ТТГ, вряд ли относится к вопросу о том, есть ли побочные эффекты у L-T4.

Таким образом, можно заключить, что основной проблемой заместительной терапии L-T4 являются не побочные эффекты, которых у полного аналога эндогенного гормона быть не может по определению, а подбор адекватной дозы L-T4, то есть недопущение прямых эффектов избыточной гормонотерапии и недостаточности этих прямых эффектов, которые по сути означают гипотиреоз.

L-T4 вызывает побочные эффекты даже при нормальном ТТГ

Это представление очень распространено, при этом не только среди пациентов и врачей других специальностей, но и у эндокринологов. Примеров тому масса: самый простой из них – снижение дозы L-T4

при возникновении у пациента с гипотиреозом каких-то сердечно-сосудистых заболеваний, вопреки нормальному уровню ТТГ, но об этом ниже. Есть куда более экстравагантные теории, например, о том, что при приеме L-T4 развивается остеопороз (чаще это формулируется как «вымывается кальций»). Еще пример: при приеме L-T4 возникают «проблемы с желудком», а если они есть или возникли – его нужно принимать не натощак, а после еды. Продолжать можно долго, начиная с того, что L-T4, назначенный во время беременности, подавит развитие ЩЖ у плода, заканчивая тем, что он чуть ли не канцерогенен. Генез всех этих теорий разнороден, однако возможные объяснения причин их возникновения я бы разделил на две группы.

А. Тироксин – гормон, при этом L-T4 – наиболее часто используемый гормональный препарат в клинической медицине. Как известно, по числу выписываемых на него рецептов L-T4 входит в первую десятку среди всех рецептурных препаратов. Поскольку эндокринология – наука молодая, так уж получилось, что все связанное с «гормонами» многим представляется чем-то таинственным, магическим и непостижимым. Хотя сложно представить себе более четко структурированную область медицины, чем тиреологическая, в которой в ходу три-четыре лекарственных препарата и три-четыре метода исследования, всего два объема оперативного вмешательства и терапия радиоактивным йодом в придачу. Тем не менее концепция, что у пациента «все от гормонов», из которых наиболее часто назначаемым является именно L-T4, продолжает жить. Отсюда, на мой взгляд, истории про «проблемы с желудком».

Б. Куда сложнее проблема подмены понятий передозировки и побочных эффектов L-T4, то есть восприятия возможных явлений передозировки как побочных эффектов. Имеется в виду, что появление у пациента каких-то неспецифических симптомов, ко-

Эндокринология



торые даже отдаленно сходны с таковыми при медикаментозном тиреотоксикозе, зачастую воспринимается именно как передозировка вопреки тому, что у пациента нормальный уровень ТТГ. То есть, по данным определения уровня ТТГ, у пациента нет передозировки, но «побочные эффекты» все равно есть. Проблема эта сложнее, поскольку нужно иметь определенную уверенность в себе и авторитет, чтобы сделать заключение о том, что имеющиеся у пациента симптомы, в связи с нормальным уровнем ТТГ, обусловлены чем угодно другим, но не передозировкой L-T4. Тем не менее почти уверен: весомое число эндокринологов, которые, казалось бы, вооружены определенными знаниями о физиологии ЩЖ и имеют опыт лечения гипотиреоза, рефлекторно снижают дозу L-T4, например, в ситуации, когда пациент с гипотиреозом и нормальным уровнем ТТГ предъявляет жалобы на нервозность и раздражительность. Возникает вопрос: хорошим ли средством является субклинический гипотиреоз, в который мы вводим пациента, а также его нервную систему и клетки эндотелия, для лечения нервозности, присущей очень многим? Зачастую такого рода решения принимаются под давлением пациентов, большинство из которых осведомлены о возможных последствиях передозировки L-T4. Так или иначе, как по нашим, так и по зарубежным данным, около 20% пациентов с гипотиреозом, которые уже получают терапию L-T4, находятся в состоянии субклинического или даже явного гипотиреоза, то есть по той или иной причине получают неадекватно низкие дозы L-T4. Клиническая медицина, конечно, не точная наука, не математика, и в работе с пациентом есть очень много субъективных моментов, которые в идеале встраиваются в понятие клинического мышления. Тем не менее мы вооружены и объективной информацией, к которой относится показатель уровня ТТГ, позволяющий куда более точно

оценить принимаемую пациентом дозу L-T4, чем анализ его самочувствий.

Заместительную терапию у всех пациентов нужно обязательно начинать с малых доз

Идеология назначения L-T4 с малых доз базируется на том и, пожалуй, только на том, что, если пациент до постановки диагноза *длительно* находился в состоянии *выраженного* гипотиреоза, происходит сенсibilизация тканей и клеток к T4 и назначение сразу всей дозы L-T4 приведет к побочным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы. Сразу хотелось бы заметить: напрямую никто сенсibilизацию миокарда к T4 в условиях гипотиреоза не изучал, и эта модель во многом носит умозрительный характер и базируется на опыте того, что, действительно, часть пациентов на фоне начала терапии L-T4 начинает предъявлять подобные жалобы. Тем не менее эта концепция – «тише едешь – дальше будешь» – вошла во все руководства, правда, в последнее время с одной оговоркой – она оправдана лишь у пациентов *пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией*. Сделать такой вывод позволили исследования, показавшие, что у большинства пациентов, не относящихся к этой группе, начало терапии сразу с полной заместительной дозы сопряжено с какой-либо симптоматикой не чаще, чем в контрольной группе. Более того, есть еще одна оговорка – концепция «тише едешь – дальше будешь» не имеет смысла, если у пациента *нет длительного анамнеза гипотиреоза*. Например, если вчера у пациента удалена *вся (!)* ЩЖ по поводу болезни Грейвса или рака ЩЖ и перед операцией пациент находился в состоянии эутиреоза, то начало заместительной терапии с малых доз L-T4 лишено смысла даже вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии. Если вчера у пациента был эутиреоз и ему проведена тиреоидэктомия, назначение маленькой дозы L-T4 неизбежно

приведет к гипотиреозу, вводить в который пациента нет никакой необходимости. Тут не работает теория сенсibilизации миокарда, поскольку у пациента не было до тиреоидэктомии сколь-нибудь длительного эпизода тиреотоксикоза. Если же в этой ситуации будет назначена полная заместительная доза L-T4, пациент останется в эутиреоидном состоянии, в котором и был до операции, тонкий же подбор дозы осуществится спустя несколько месяцев, в соответствии с уровнем ТТГ.

Назначение L-T4 с малых доз всем пациентам, у подавляющего большинства которых в этом нет особой необходимости, казалось бы, безобидно. Куда спешить? При выявлении гипотиреоза у беременной женщины спешить, очевидно, есть куда, поэтому необходимость назначения сразу полной заместительной дозы L-T4 в этой ситуации не вызывает особых возражений. Но куда спешить во всех остальных случаях? Ну, достигнет пациент эутиреоидного состояния на несколько месяцев позже! Жизнь ведь длинная, и L-T4 все равно надо принимать постоянно. Но некоторые контраргументы все же есть. Во-первых, почему пациент должен пребывать еще несколько лишних месяцев в состоянии гипотиреоза, когда есть возможность гораздо быстрее нормализовать уровень тиреоидных гормонов в крови? Во-вторых, если врач начинает избыточно акцентировать внимание пациента на том, что лечение обязательно нужно начинать с минимальных доз, поскольку если поспешить, неотвратимо разовьются некие тяжелейшие побочные эффекты, пациент начинает настораживаться, интересоваться тем, какие именно побочные эффекты может вызвать L-T4, начинает скрупулезно вчитываться в инструкцию. В итоге у определенной, и немалой, части пациентов эти «побочные эффекты» неизменно развиваются и пациент, которому всю жизнь придется принимать этот препарат, приобретает предубеждение, что его организм L-T4 «плохо переносит».



сит», у него появляется свое видение того, что есть «маленькие», а что есть «большие» дозы и т.д. На мой взгляд, очень важно начать лечение правильно, поскольку, как показывает практика, разрушать предубеждения пациентов, которые формируются годами, очень сложно. Именно так и появляются случаи, когда, несмотря на назначение «больших» доз L-T4, никак не удается добиться нормализации уровня ТТГ. Практически в каждой второй аудитории задается вопрос о том, что делать с пациентом, которому мы назначаем 300–400 мкг L-T4, а уровень ТТГ сохраняется больше 20 мЕд/л. Как выясняется путем длительных многомесячных разбирательств, такие ситуации практически в 95% случаев связаны с тем, что пациент не принимает или неадекватно принимает препарат.

Доза L-тироксина должна быть как можно меньше

С этим сложно поспорить, но если только добавить: она должна быть минимально необходимой для достижения целевого уровня ТТГ. Целевой уровень ТТГ для заместительной терапии гипотиреоза составляет 0,4–4,0 мЕд/л, для беременных женщин – менее 2,5 мЕд/л, при этом последний, так называемый низконормальный, уровень последние годы обсуждается в качестве целевого и для всех остальных пациентов, хотя реальная доказательная база для этого пока недостаточна. Титрационный шаг для подбора заместительной терапии гипотиреоза составляет 12,5–25 мкг; в реальной клинической практике, с учетом имеющихся у нас препаратов, – 25 мкг, что в подавляющем большинстве случаев оказывается вполне достаточным для подбора адекватной дозы L-T4. Если проанализировать данные фармацевтических компаний об «излюбленных» дозировках L-T4, то есть чаще всего назначаемых нашими эндокринологами, окажется, что препарат в дозе 25 мкг в одной таблетке пользуется завидной популярностью, не сильно уступая дозам в 50 и 100 мкг.

В каких ситуациях рационально назначать L-T4 в такой дозе? Попытаюсь это представить, поскольку сам предпочитаю назначение L-T4 в другом диапазоне доз. Во-первых, это начало заместительной терапии гипотиреоза у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей сердечной патологией. Во-вторых, лечение гипотиреоза у маленьких детей (правда, у них это заболевание встречается очень редко). В-третьих (с достаточной большой, на мой взгляд, натяжкой), терапия L-T4 в рамках схемы «блокируй и замещай» при лечении болезни Грейвса. В-четвертых, может быть, субклинический гипотиреоз у отдельных пациентов с небольшой массой тела. В реальной клинической практике, как мне представляется, достаточные обоснования есть только для первых двух ситуаций, а с учетом того, что в первой из них доза будет постепенно увеличена до существенно большей, а вторая встречается крайне редко, популярность L-T4 в дозе 25 мкг не вполне понятна.

Что такое «большая» доза L-T4?

Очень часто приходится слышать фразу: «Пациент получает большие (слишком большие) дозы L-T4». Возникает вопрос: что подразумевается под «большими» дозами, а что под «малыми»? Если пациент с гипотиреозом весит 100 кг и ему назначается 150 мкг L-T4, это большая доза или маленькая? На мой взгляд, это его заместительная доза, поскольку расчет 1,6 мкг L-T4 на килограмм веса дает именно 150 мкг и даже больше. Если женщина с гипотиреозом весит 70 кг, она будет получать около 125 мкг L-T4 в день, а если у нее наступает беременность, мы увеличим дозу примерно на 50 мкг, не дожидаясь чего бы то ни было, а сразу после того, как узнаем, что беременность наступила. Таким образом, она будет получать 175 мкг. Все перечисленные дозы многие почему-то воспринимают как «большие», а меня, когда я говорю о необходимости их назначения, – как сторонника «больших»

доз. Иногда приходится слышать: «Мы такие большие дозы не назначаем!» – или даже: «Мы боимся назначать такие большие дозы!» Но почему? Ведь все эти дозы расчетные, и этот нехитрый расчет дозы L-T4 для различных ситуаций приведен в большинстве руководств по эндокринологии. В качестве примера хотелось бы указать на то, что во многих европейских странах зарегистрирована дозировка 300 мкг L-T4 в одной таблетке. Вряд ли фармацевтические компании стали бы себе в убыток производить препарат, если он не востребован. Кто будет кандидатом на получение такой дозы L-T4? Их будет немного: представим мужчину весом 130 кг, которому необходимо назначить супрессивную терапию с целью лечения высокодифференцированного рака ЩЖ. Когда при таком большом весе нужно добиться поддержания уровня ТТГ ниже 0,1 мЕд/л, может понадобиться именно доза L-T4 300 мкг. По-другому выглядит ситуация, когда пациент получает *неадекватно* высокую дозу, то есть ту дозу, которая многократно отличается от расчетной. Уже обсуждался вопрос о том, когда пациенту среднего телосложения назначается 300–400 мкг и более L-T4, поскольку ни эти, ни меньшие дозы никак не могут привести в норму уровень ТТГ. Для этого на самом деле расчетная доза и существует – то есть для того, чтобы примерно сориентироваться в отношении адекватности реально принимаемой дозы L-T4. Таким образом, «большие» и «малые» дозы L-T4, так же как и «большие» и «малые» узлы в ЩЖ, скорее, понятия из медицинского сленга, в то время как доза L-T4 может быть расчетной, заместительной, супрессивной, адекватной, а также неадекватно низкой или неадекватно высокой.

«Стандартные» дозировки

Стандартными принято считать дозы L-T4 в 50 и 100 мкг. Почему? Потому что на протяжении мно-

эндокринология



гих десятилетий таблетированные препараты именно с такими дозировками были представлены на рынке СССР, а в дальнейшем РФ. В общем, действительно, доза в 100 мкг примерно соответствует заместительной для женщины среднего телосложения, а именно женщины чаще всего и болеют гипотиреозом. Сложно судить о том, какая часть продаваемого в стране L-T4 уходила на собственно гипотиреоз, а какая – на все остальное. Под всем остальным имеются в виду «излюбленные» показания к назначению L-T4 тех лет: аутоиммунный тиреоидит («для снижения антител») и узловый зоб («для уменьшения размера узлов»). И в том и в другом случае логика дозирования препарата относилась скорее к категории искусства, результатом которого, совершенно очевидно, не было ни снижение антител, ни рассасывание узлов. Тем не менее дозировки в 50 и 100 мкг вошли в привычку.

Но давайте исходить из того, что L-T4 – препарат с очень узким терапевтическим диапазоном, то есть минимальное изменение дозы может привести к выходу ТТГ за референсный диапазон, не говоря уже о ситуации, когда мы рассуждаем о низконормальном целевом уровне ТТГ. Ведь не существует неких «стандартных» доз инсулина – эта доза всегда будет не только индивидуальной, но и соответствующей конкретной ситуации. То есть всех пациентов, принимающих L-T4, невозможно «причесать под гребенку» всего двух дозировок – их значительно больше. Более того, L-тироксин уже есть на рынке в многочисленных дозировках в одной таблетке (50, 75, 100, 125 и 150 мкг), и именно это обеспечивает его наиболее точное дозирование. Удобство множественных дозировок сложно переоценить – это существенно облегчает жизнь и пациенту, для которого нет необходимости в делении таблеток, и врачу, который может точно и индивидуально подобрать заместительную терапию.

Тем не менее зачастую приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациент получает в интермиттирующем режиме по 50 и 75 мкг (через день), при этом 75 мкг – это полторы таблетки 50 мкг. Помимо сомнительности такого назначения с клинической позиции (не помню случаев, когда ситуацию нельзя было решить назначением какой-то одной дозы), его явной нефизиологичности (ЩЖ все семь дней в неделю работает одинаково), оно представляет собой почти неразрешимую задачу для пациента, который, едва проснувшись, должен решать, сколько таблеток ему принимать сегодня, и вспоминать, сколько он принял вчера. Таким образом, обращаемся к разным дозировкам L-T4, которые доступны на нашем фармацевтическом рынке.

Дозу L-тироксина нужно снижать при появлении любых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, несмотря на нормальный уровень ТТГ

Представим, что у пациента, который многие годы получает заместительную терапию по поводу гипотиреоза, развивается инфаркт миокарда. Пациент получал 125 мкг L-T4 на протяжении 8 лет, и на этой дозе у него был стабильно нормальный уровень ТТГ. Нетрудно догадаться, что произойдет с дозой L-T4 (либо даже с самим L-T4), когда пациент поступит в отделение реанимации. Доза, конечно, в подавляющем большинстве случаев будет снижена, либо препарат вообще будет временно отменен, при этом сделает это зачастую приглашенный по такому случаю эндокринолог. Есть ли в этом логика? Основной аргумент – T4 повышает потребление миокардом кислорода, поэтому его нужно отменить при инфаркте. Первое, что приходит в голову в качестве контраргумента: а если инфаркт миокарда произойдет у пациента без гипотиреоза с нормальным ТТГ, ни у кого же не возникнет идеи назначить ему тиреостатики, чтобы вызвать у него

гипотиреоз! Для чего тогда вызывать гипотиреоз снижением принимаемой вот уже на протяжении 8 лет дозы L-T4 или вообще отменой препарата? Далее – допустим, мы отменим этому пациенту L-T4. Когда в этой ситуации произойдет снижение уровня T4 в крови с учетом того, что время полужизни препарата – 7 дней? Совершенно очевидно, что не сразу, а через неделю, как раз тогда, когда опасность будет уже позади.

Есть, правда, один мощный аргумент, с которым сложно поспорить. В инструкции к L-T4 в разделе «Противопоказания» можно увидеть: «острый инфаркт миокарда». Честно говоря, не знаю, как воспринимать эту информацию? Как ее интерпретировать? Откуда она появилась? По сути дела, это призыв отменить L-T4 тому самому пациенту, который 8 лет принимал 125 мкг L-T4 по поводу гипотиреоза!

Инструкции к препаратам, конечно, редко безгрешны, и редкий клиницист будет вполне доволен инструкцией к препарату, который он знает вдоль и поперек. В этой инструкции есть явное противоречие: если гипотиреоз является *абсолютным показанием* для назначения L-T4, а инфаркт миокарда – противопоказанием, на что в этой ситуации ориентироваться? Может быть, имелось в виду, что если гипотиреоз впервые диагностирован у пациента с инфарктом миокарда, ему не нужно назначать L-T4 в остром периоде? И тут есть некая неувязка: представим пациента с тяжелым гипотиреозом (совсем низкий T4) и инфарктом миокарда. Как поступать в этой ситуации? А если представить ситуацию, что инфаркт миокарда произошел у пациента в микседематозной коме? Лечить кому или ждать, когда стабилизируется миокард? Кроме того, следует заметить: согласно большинству рекомендаций, в острых состояниях, таких как инфаркт миокарда, проведение оценки функции ЩЖ вообще не рекомендуется, поскольку высокая вероятность ошибочной трактов-



ки полученных данных в связи с развитием синдрома «эутиреоидной патологии».

До сегодняшнего дня не проводились исследования, которые бы сравнивали прогноз пациентов с инфарктом миокарда и гипотиреозом в зависимости от показателей, характеризующих функцию ЩЖ. Есть данные о том, что хронически существующий субклинический и явный тиреотоксикоз характеризуется повышением сердечно-сосудистой смертности. Но ведь есть и данные о том, что даже субклинический гипотиреоз сопровождается атерогенными изменениями липидного спектра и повышением риска смерти от ИБС и других проявлений атеросклероза.

Вернемся к пациенту, получающему 125 мкг L-T4. В его случае, в соответствии с условиями задачи, мы уверены в том, что у него эутиреоидное состояние, поскольку у него нормальный ТТГ. Есть ли у нас, исходя из этого, основания для снижения дозы L-T4 или его отмены? По мнению автора этой статьи, их нет.

Инфаркт миокарда – ситуация ургентная, угрожающая жизни, и когда она возникает, порой забывается не только L-T4, но и многие другие препараты. В конце концов, если нашему пациенту и снизят дозу L-T4, это, хотя и лишено достаточной логики, вряд ли навредит ему серьезным образом, поскольку со временем доза вновь будет увеличена. Куда чаще происходят и наносят более серьезный вред пациенту другие ситуации, назовем их, в противоположность острым, хроническими. В первую очередь речь идет о пациентах с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например с гипертонической болезнью, которая в общей массе плохо компенсируется и сопровождается гипертоническими кризами или как минимум значительными перепадами артериального давления. Это пациенты среднего и пожилого возраста, у которых гипотиреоз чаще всего и встречается. Есть ли основания не назначать таким

пациентам адекватную дозу L-T4, которая обеспечит поддержание нормального уровня ТТГ? И есть ли основания для того, чтобы такие пациенты пребывали в состоянии некомпенсированного гипотиреоза? Следует напомнить: даже субклинический гипотиреоз как минимум у части пациентов сопровождается дислипидемией и диастолической дисфункцией левого желудочка, а это еще два фактора сердечно-сосудистого риска, которые в данном случае добавятся к мощнейшему третьему – к артериальной гипертензии. То же самое относится и к другой сердечно-сосудистой патологии: на сегодняшний день отсутствуют данные о том, что состояние хронического гипотиреоза улучшает прогноз для таких пациентов. Безусловно, медикаментозный тиреотоксикоз для таких пациентов весьма неблагоприятен, но, как уже говорилось, не надо смешивать понятия передозировки L-T4 и его так называемых «побочных эффектов» при нормальном уровне ТТГ. Итак, эутиреоидное состояние, о котором с высокой точностью свидетельствует нормальный уровень ТТГ, имеет преимущества для всех групп пациентов, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей патологии.

Дозу L-T4 необходимо снижать в теплое время года

Как-то даже неудобно писать об этом, но пришлось столкнуться с тем, что именно так представляла себе заместительную терапию гипотиреоза один молодой эндокринолог, которая по причине своего возраста никак не могла застать эпоху тиреоидина и подбора его дозы по пульсу. Поразительно, что предания, передаваемые из уст в уста, столь устойчивы и на них абсолютно не влияет тот факт, что такого рода рекомендации невозможно найти ни в одном руководстве по эндокринологии последних лет двадцати. Совершенно очевидно: эта история могла иметь право на существование в эпоху тиреоидина,

когда не было возможности определять уровень ТТГ.

Легенда о том, что летом от L-T4 пациент плохо переносит жару, а зимой лучше переносит холод, если дозу увеличить, приобрела ряд весьма выразительных вариаций. Так, в одном из городов за полярным кругом я столкнулся с представлением о том, что доза L-T4 должна увеличиваться в полярный день, а снижаться в полярную ночь. Есть смутное ощущение, будто в этой истории есть какие-то отзвуки того, что «для щитовидки вредно солнце». Но почему все это столь актуально за полярным кругом?

Сюда же примыкают, признаться, уже почти ушедшие рекомендации о перерывах в приеме L-T4, например, по субботам. Но они каким-то образом модифицировались в назначение L-T4 в разных дозах через день (день – 50 мкг, день – 75 мкг и т.п.).

Итак, основаниями для изменения дозы L-T4 являются отклонение уровня ТТГ либо такое физиологическое состояние, как беременность, при наступлении которой дозу L-T4 нужно увеличить примерно на 40–50%. Заместительная терапия подразумевает прием L-T4 в одной и той же дозировке ежедневно, поскольку в норме ЩЖ день ото дня вырабатывает примерно одинаковые количества гормона. Такой подход имеет хорошее теоретическое обоснование и, что не менее важно, очень удобен для пациента.

Гипотиреоз сложно компенсировать
Закончить хотелось бы именно этим вопросом, поскольку, как упоминалось выше, именно это представление продолжает определять многие подходы к патологии ЩЖ. Начать хотелось бы немного издали – с того, что человеческой психологии в целом свойственно объяснять невозможность решить какой-то вопрос или проблему не собственным несовершенством или несостоятельностью, а особенностями сложившейся ситуации или непреодолимыми обстоятельствами. Когда мы не можем

эндокринология



решить какую-то клиническую проблему, внутренне мы склонны списывать ее на некое «коварство болезни». Когда же мы ее решили, но пациент остался недоволен, мы склонны воспринимать это как некую психологическую особенность пациента. Есть, конечно, масса промежуточных вариантов и ситуаций.

Продолжает бытовать мнение, что гипотиреоз компенсировать очень сложно. Для того чтобы разобрать эту проблему, предлагаю отдельно рассмотреть две ее составляющие: сложность приведения уровня ТТГ у пациента с гипотиреозом в норму и сложность добиться того, чтобы пациент с гипотиреозом в полной мере чувствовал себя совершенно здоровым человеком.

Итак, *сложно ли привести у пациента с гипотиреозом в норму уровень ТТГ*, который является основным критерием адекватности заместительной терапии? По мнению автора этой статьи, в подавляющем большинстве случаев это сделать несложно, то есть подбор дозы L-T4 относительно прост. Трудности с подбором терапии L-T4 в подавляющем большинстве случаев, как показывает практика, обусловлены активным сопротивлением пациентов рекомендациям врачей. Сломить это сопротивление в наших силах: для этого нужно потратить много времени на работу с пациентом. К сожалению, в наших условиях колоссальной перегруженности эндокринологов, дефицит которых испытывают все без исключения регионы, возможность кропотливой индивидуальной работы значительно ограничена. Что в этих условиях говорить о куда более сложном подборе сахароснижающей терапии? Все-таки большинству пациентов с гипотиреозом достаточно дать внятные и четкие рекомендации по приему L-T4, и этого будет вполне достаточно. Тем не менее в общей массе пациентов с гипотиреозом до 20% больных имеют в той или иной мере повышенный уровень ТТГ.

Даже в условиях возможности индивидуальной работы с пациентами у небольшой части из них – не более 1–2% – вопреки любым усилиям уровень ТТГ будет не нормальным, а повышенным. Как показывают проведенные нами исследования, речь чаще всего идет о пациентах, имеющих непримиримо стойкий «свой взгляд» на проблему, когда любые попытки переубеждения остаются безрезультатными.

Более сложным представляется вопрос о том, все ли пациенты, получающие заместительную терапию L-T4 по поводу гипотиреоза с поддержанием нормального ТТГ, в полной мере ощущают себя здоровыми людьми, которых, кроме необходимости каждое утро принимать таблетку L-T4, ничто не беспокоит. Сразу хотелось бы заметить: сама постановка вопроса о том, что в современном мире человека в том возрасте, в котором чаще всего встречается гипотиреоз, может ничто не беспокоить со стороны здоровья, уже кажется абсурдной. Как известно, более 15% взрослых с нормальной функцией ЩЖ предъявляют те или иные неспецифические жалобы, которые, тем или иным образом, можно связать с гипотиреозом. Что же говорить о пациентах, уже получающих заместительную терапию L-T4 и осознающих себя больными? Но это лишь одно из объяснений, которого, однако, уже хватило бы, чтобы истолковать неудовлетворенность своим самочувствием примерно 10% пациентов с гипотиреозом, вопреки нормальному уровню ТТГ. Ряд других возможных объяснений приведен в начале этой статьи.

Отсюда логично вытекает вопрос: насколько правомерно считать послеоперационный (или после терапии I¹³¹) гипотиреоз оптимальным исходом лечения болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба и рака ЩЖ? Эта проблема на протяжении многих лет обсуждалась в публикациях журнала «Клиническая и экспериментальная тиреоидология» и

других отечественных изданий. Да, действительно, было бы замечательно, если бы у нас была возможность считать оптимальным другой исход лечения этих заболеваний, но, увы, на уровне современных знаний и технологий лучшего исхода, чем стабильная компенсация гипотиреоза на фоне адекватной заместительной терапии современными препаратами L-T4 под контролем уровня ТТГ, добиться не удастся.

Заключение

Методологический прогресс, заключающийся в разработке концепции доказательной медицины, и появление новых медицинских технологий потребовали переосмысления многих устоявшихся позиций в клинической медицине. Появление новых лекарственных препаратов и лабораторных параметров, которые применяются для контроля заболеваний, зачастую рушит многие выработавшиеся десятилетиями позиции, казавшиеся до этого неизменными. В тиреоидологии основными событиями, которые произошли во второй половине и конце XX века и кардинально изменили наше отношение ко многим заболеваниям ЩЖ, явились разработка современных методов гормонального анализа с использованием высокочувствительных тестов для определения уровня ТТГ и внедрение в практику современных синтетических препаратов L-T4. В итоге лечение гипотиреоза по праву стало считаться «золотым стандартом» заместительной терапии в эндокринологии. По современным представлениям, заместительная терапия гипотиреоза подразумевает ежедневный прием таблетированного L-T4 в индивидуально подобранной дозировке, при этом стойкое поддержание в норме основного контрольного параметра – уровня ТТГ – надежно обеспечивает безопасность пациента в плане развития осложнений как передозировки (медикаментозный тиреотоксикоз), так и недостаточности дозы L-T4 (декомпенсация гипотиреоза). ⑤



L-Тироксин Берлин-Хеми

В разных дозах,
без лактозы!



50 75 100 125 150

Широкий спектр дозировок



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СОНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ГОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
эндокринологии
ФППОВ

Болезнь Грейвса: современный взгляд на вопросы лечения

Д. м. н., профессор Н.А. ПЕТУНИНА, к. м. н. Л.В. ТРУХИНА,
Н.С. МАРТИРОСЯН

В настоящее время существуют три метода лечения болезни Грейвса: консервативный, хирургический и радиотерапевтический. Однако ни один из них нельзя назвать «золотым стандартом» лечения, а предпочтения эндокринологов весьма противоречивы. Недостатками медикаментозного лечения являются возможность развития побочных эффектов и высокая частота рецидива тиреотоксикоза после прекращения лечения. Хирургический метод лечения применяется при неэффективности или невозможности консервативного лечения больных, необходимым объемом оперативного вмешательства считается предельно субтотальная резекция щитовидной железы. Возможность применения радиоактивного йода в РФ, к сожалению, ограничена в связи с отсутствием специально оборудованных отделений, хотя это относительно безопасный, эффективный и неинвазивный метод лечения и в некоторых странах проводится в амбулаторном режиме.

Тиреотоксикоз – это синдром, при котором наблюдаются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови вне зависимости от причины повышения их уровня [1]. Этиологически тиреотоксикоз может быть подразделен на две группы: обусловленный избыточной продукцией тиреоидных гормонов (гипертиреоз) и не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железой (ЩЖ).

В 80–85% случаев синдром тиреотоксикоза обусловлен болезнью Грейвса [2]. Болезнь Грейвса является одним из самых распространенных заболеваний ЩЖ, а в эко-

номически развитых странах этим заболеванием страдают от 1 до 2% населения. Соотношение больных мужчин и женщин составляет 7:1. Заболевание может возникать в любом возрасте, но пик заболеваемости отмечается в возрасте от 20 до 40 лет. Кроме того, тиреотоксикоз может быть вызван многоузловым токсическим зобом, токсической аденомой и различными тиреоидитами. Остальные причины, за исключением ятрогенного тиреотоксикоза, встречаются крайне редко [1].

Сегодня доступны три метода лечения тиреотоксикоза: консервативный, хирургический и терапия радиоактивным йодом. Консерва-

тивная терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения, так и с целью подготовки к радиойодтерапии или оперативному вмешательству. Хирургический метод лечения и терапия радиоактивным йодом относятся к радикальным вариантам терапии, поскольку они направлены на полное удаление или разрушение ткани щитовидной железы.

Назначение препаратов, блокирующих функцию щитовидной железы, необходимо в случаях развития гипертиреоза: вследствие болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба, токсической аденомы или йодиндуцированного тиреотоксикоза типа 1 [1]. Все остальные заболевания, приводящие к тиреотоксикозу, как правило, лечения тиреостатиками не требуют. Тиреостатическим эффектом обладают следующие препараты: соединения йода, перхлорат калия, карбонат лития, производные имидазола и тиоурацила.

К тиреостатическим препаратам первого ряда относят тионамиды. Известны три препарата этой группы: тиамазол (1-метил-2-меркаптоимидазол), карбимазол (1-метил-2-тио-3-карбетоксиимидазол; в РФ не зарегистрирован, используется в основном в Великобритании) и пропилтиоурацил (6-пропил-2-тиоурацил). Тионамиды оказывают интратиреоидный и экстратиреоидный эффекты. Действие этих препаратов заключается в угнетении синтеза



тиреоидных гормонов путем торможения фазы организации и конденсации биосинтеза гормонов, то есть угнетении реакций, катализируемых тиреопероксидазой (ТПО) [1]. В ряде исследований было показано, что тиреостатики могут оказывать иммуносупрессивное действие, вызывая апоптоз лимфоцитов интра-тиреоидально [3], уменьшая экспрессию молекул HLA-класса II [4], число активных Т-лимфоцитов и НК-клеток (киллеров) [5]. Пропилтиоурацил также обладает экстра-тиреоидным действием, снижая активность 5'-дейодиназы типа I и тем самым – конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) [1, 6].

Тиамазол практически полностью всасывается из ЖКТ. Пик концентрации в сыворотке наступает через 1–2 часа после приема. Период полужизни в сыворотке составляет 6–8 часов, препарат практически не связывается с белками плазмы крови. Клиренс тиамазола не изменяется у пациентов со снижением функции почек, но замедляется у больных с печеночной недостаточностью. Продолжительность действия препарата – до 40 ч. Активность тиамазола приблизительно в 10 раз больше активности пропилтиоурацила [2, 7].

Пропилтиоурацил также практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пик концентрации приходится на 1 час после всасывания и зависит от дозы препарата. Период полужизни находится в диапазоне от 1 до 2 часов и не зависит от почечной или печеночной функции, тяжести тиреотоксикоза или возраста пациента. Пропилтиоурацил на 80–90% связывается с белками плазмы, в основном с альбумином, и ионизируется при физиологической pH. Это свойство имеет значение при терапии беременных и кормящих, так как концентрация свободного пропилтиоурацила в плазме низкая и ионизированный препарат не может пройти через биологические мембраны, в том числе через плаценту. Пропилтиоурацил выводится с мочой после

конъюгации в печени. Продолжительность действия препарата составляет около 12–24 ч, пропилтиоурацил применяют в дозе 400–600 мг в сутки каждые 6–8 ч [2, 7]. Выбор тиреостатического препарата определяется личными предпочтениями врача. Однако можно отметить некоторые преимущества тиамазола. Во-первых, приверженность к терапии тиамазолом выше, поскольку его можно принимать один раз в сутки, применение же пропилтиоурацила однократно менее эффективно. Во-вторых, пациенты, принимающие метимазол, достигают эутиреоидного состояния быстрее [8]. В то же время для лечения беременных с болезнью Грейвса терапия пропилтиоурацилом предпочтительнее [2].

Стартовая доза тиамазола составляет 30–60 мг в сутки в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, полная суточная доза может быть назначена в один прием. Лечение пропилтиоурацилом необходимо начинать с 400–600 мг в сутки, кратность приема – 4 раза в день. Как правило, для достижения эутиреоза достаточно от 3 до 6 недель лечения в зависимости от степени выраженности клинических проявлений заболевания и концентрации тиреоидных гормонов, а также используемой дозы тиреостатиков. После достижения клинического эффекта для поддержания эутиреоидного состояния дозу тиамазола постепенно (в течение 2–4 недель) снижают до поддерживающей (5–10 мг в сутки), а пропилтиоурацила – до 50–100 мг в сутки [1, 2, 7, 9]. При режиме «блокируй и замещай» возможно применение более высокой дозы тиреостатиков, для поддержания эутиреоза к лечению присоединяют левотироксин (Эутирокс). Однако многочисленные исследования показали, что частота рецидивов при сравнении двух режимов лечения приблизительно одинакова – около 70%, а частота побочных эффектов, включая аллергические реакции и агранулоцитоз, выше в группе пациентов, получающих лечение по

схеме «блокируй и замещай» (16% против 9%) [10]. По данным европейского многоцентрового исследования, проведенного в 1993 г., в котором участвовали 509 пациентов с болезнью Грейвса, режимы малых доз (10–20 мг тиамазола) и больших доз (40 мг тиамазола) имели сходную эффективность и частоту рецидивов, но при использовании малых доз отмечалась меньшая частота побочных эффектов и практически полное отсутствие опасных осложнений [11]. Согласно мнению большинства тиреологов, при болезни Грейвса длительность терапии должна быть не менее 12–18 месяцев, снижения частоты рецидивов при пролонгировании терапии свыше 18 месяцев выявлено не было, в то же время при краткосрочном лечении (не более 6 месяцев) отмечен более высокий риск рецидива тиреотоксикоза [9, 10].

Тиреостатические препараты имеют ряд побочных эффектов. Наиболее распространенными из них являются аллергические реакции. Лихорадка, крапивница или другая сыпь, артралгии встречаются у 1–5% больных обычно в течение первых нескольких недель или месяцев лечения и чаще у пациентов, получающих высокие дозы тиреостатиков. Более серьезными, потенциально опасными и редкими побочными эффектами являются агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, токсический гепатит (для пропилтиоурацила), холестатический гепатит (для тиамазола), полиартрит, волчаночно-подобный синдром и васкулит [2, 9, 10]. Большинство из них, за исключением агранулоцитоза, чаще встречаются при терапии пропилтиоурацилом [2]. Агранулоцитоз (снижение абсолютного количества гранулоцитов менее 500 в мл) является самым серьезным осложнением, клинически проявляется чаще всего лихорадкой и болью в горле, обусловленной развитием фолликулярной или лакунарной ангины. Пациенты должны быть проинформированы о подобных осложнениях. При появлении таких

Эндокринология



симптомов им следует немедленно обратиться к лечащему врачу. Гранулоцитопения менее 1000 в мл является показанием для отмены препарата [7, 9].

На фоне лечения тиреостатиками надо отслеживать эффективность лечения и возможные побочные эффекты. Для этого необходимо контролировать состояние пациентов: в начале лечения каждые 4–6 недель, затем – каждые 2–3 месяца. Оцениваются уровни ТТГ, свТ4, клинический анализ крови и показатели функции печени. Кроме того, на момент постановки диагноза и затем каждые 6 месяцев необходимо определять объем и васкуляризацию щитовидной железы на УЗИ, а также уровень антител к рецептору ТТГ [7]. На отечественном рынке тиамазол представлен препаратом Тирозол. Тирозол имеет две дозировки – 5 и 10 мг. На начальном этапе лечения дозировка 10 мг позволяет принимать меньшее количество таблеток, что обеспечивает удобство терапии и повышает комплаентность пациентов.

Назначение препаратов, блокирующих функцию щитовидной железы, необходимо в случаях развития гипертиреоза: вследствие болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба, токсической аденомы или йодиндуцированного тиреотоксикоза типа 1.

В случае непереносимости препаратов из группы тионамидов возможно применение тиреостатических препаратов второго ряда, к которым относят карбонат лития, перхлорат калия и препараты йода. Литий хорошо известен в качестве антигипертиреоидного препарата, его тиреостатический эффект описан в 1960 г. [12]. Препараты лития в виде карбоната лития в дозе 900–1800 мг/сут иногда применяют для лечения болезни

Грейвса [1]. Считается, что литий блокирует высвобождение тиреоидных гормонов, хотя точный механизм действия препарата не изучен до конца [13]. Эффективность лечения препаратами лития отмечалась у пациентов с относительно легкой формой заболевания. У больных с выраженным тиреотоксикозом через 3–4 месяца лечения препаратами лития определялся эффект «ускользания» ЩЖ из-под блокирующего влияния карбоната лития и наблюдался рецидив заболевания. На сегодняшний день использование карбоната лития ограничивается легкими формами болезни Грейвса и подготовкой к радикальной терапии при невозможности применения тионамидов и препаратов йода вследствие осложнений (аллергия, лейкопения и др.). В ряде случаев его можно использовать в качестве вспомогательного средства при радиойодтерапии для предупреждения повышения концентрации тиреоидных гормонов [1, 12, 14].

Механизм действия перхлората калия основан на конкурентной замене йода на перхлорат-анион (ClO₄⁻) [15]. В настоящее время перхлорат калия практически не используется для лечения болезни Грейвса. В литературе имеются сведения об эффективности его использования при лечении йодиндуцированного тиреотоксикоза, в частности при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе I типа [16]. Начальная доза составляет 250 мг перорально каждые 6 часов. Терапия сопряжена с риском различных побочных эффектов, наиболее тяжелый из которых – угнетение костного мозга [12].

Йодиды – первые лекарственные препараты, которые стали использовать для лечения тиреотоксикоза. В настоящее время установлено, что дозы йодидов более чем 0,1 мг/кг угнетают (по принципу ультракороткой обратной связи) внутритиреоидный транспорт йода и биосинтез тиронинов, снижают скорость высвобождения тиреоидных

гормонов из ЩЖ, что сопровождается падением уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови [1]. Уровень тиреоидных гормонов при лечении неорганическим йодом снижается быстро, обычно в течение 7–10 дней, но редко достигает нормы. По достижении терапевтического эффекта, несмотря на продолжение приема йодидов, отмечается эффект «ускользания» [17]. Именно поэтому препараты йода не следует применять в качестве самостоятельного средства лечения в течение длительного времени. Сегодня йодиды используются для предоперационной подготовки больных, поскольку приводят к снижению васкуляризации щитовидной железы [18], а также в комплексе с другими препаратами для лечения тиреотоксического криза, так как быстро подавляют выброс тиреоидных гормонов. Чаще всего применяют раствор Люголя по 3–5 капель 3 раза в день или насыщенный раствор йодида калия по 1 капле 3 раза в день. Побочные эффекты минимальны, возможно появление кожной сыпи, тошноты, рвоты, диареи, дизурических явлений и, в редких случаях, острой почечной недостаточности и тромбоцитопении [14].

Симптомы тиреотоксикоза, такие как тремор, потливость, беспокойство, сердцебиение, обусловлены повышением чувствительности симпатической нервной системы к катехоламинам при высокой концентрации тиреоидных гормонов, и поэтому назначение бета-адреноблокаторов эффективно устраняет эти клинические проявления болезни [9]. Рекомендуется использовать неселективные препараты, например пропранолол в дозе 40–120 мг/сут, который, кроме того, может ингибировать периферическую конверсию Т4 в Т3. В отсутствие противопоказаний (бронхиальная астма) бета-блокаторы назначают в течение первых нескольких недель лечения тиреотоксикоза в ожидании действия тиреостатиков, а также



после отмены последних перед радиойодтерапией [1, 7].

В последние годы появились исследования, посвященные применению иммуномодуляторов в лечении эндокринной офтальмопатии (ЭОП), которая достаточно часто развивается у пациентов с болезнью Грейвса. Ритуксимаб (РТМ) представляет собой синтетические химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Он воздействует на иммунологические механизмы развития болезни Грейвса, приводя к истощению В-клеток, как циркулирующих, так и в органах-мишенях (щитовидная железа). Сегодня ритуксимаб используется в лечении различных аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др. [7, 9]. Марио Сальви (Mario Salvi) и соавт. показано, что терапия РТМ приводит к более быстрому и выраженному снижению активности ЭОП по сравнению с лечением глюкокортикоидами [19]. В другом исследовании отмечена более частая длительная ремиссия болезни Грейвса у пациентов, получающих РТМ вместе с метимазолом (ММЗ), по сравнению с монотерапией ММЗ [20]. Среди побочных эффектов замечены (редко) сывороточная болезнь, язвенный колит, артрит, острая тромбоцитопения, псориаз, повышенный риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [7]. Высокая стоимость, широкий спектр побочных эффектов, отсутствие крупных контролируемых клинических исследований эффективности РТМ, доступность альтернативных методов лечения ограничивают возможность использования ритуксимаба для лечения болезни Грейвса.

Тиреоидэктомия является старейшей формой терапии тиреотоксикоза. Большинство хирургов рекомендуют проведение тоталь-

ной или предельно субтотальной резекции щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса из-за высокого риска рецидива тиреотоксикоза при субтотальной тиреоидэктомии. Хирургический метод лечения, как радикальный вариант терапии, оптимален, когда неэффективно или невозможно (аллергия к анти тиреоидным препаратам, лейкопения) консервативное лечение больных с тяжелым течением болезни Грейвса, при сочетании с узлами ЩЖ, при большом зобе или за грудином его положении, токсической аденоме и многоузловом токсическом зобе, при рецидиве тиреотоксикоза на фоне (или после прекращения) медикаментозной терапии [1]. Основное преимущество хирургического метода лечения – быстрое достижение эутиреоидного состояния. Даже при лечении I^{131} пациенты на протяжении нескольких недель остаются в состоянии тиреотоксикоза и нуждаются в приеме тиреостатических средств. К основным осложнениям оперативного лечения относят парез возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз. Частота развития осложнений зависит от квалификации хирурга, и в специализированных стационарах осложнения встречаются менее чем у 1% пациентов [2]. Другие осложнения – транзиторная гипокальциемия, послеоперационное кровотечение, инфицирование раны, образование келоидных рубцов. Послеоперационный гипотиреоз следует считать не осложнением, а скорее естественным исходом хирургического лечения. После проведения предельно субтотальной резекции ЩЖ у пациентов развивается гипотиреоз. В случае большого объема оставшейся ткани ЩЖ высока вероятность развития рецидива тиреотоксикоза.

Метод лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом был разработан в 1934 г., однако стал активно внедряться в практику лечения болезни Грейвса с середины 1940-х гг., и выводы о его эффективности основываются главным

образом на обширном клиническом опыте [22].

Опрос членов тиреологической ассоциации Америки, Европы и Японии в 1991 г. показал, что радиойодтерапия является самым популярным методом лечения болезни Грейвса. 69% врачей США

Тиреостатическим эффектом обладают следующие препараты: соединения йода, перхлорат калия, карбонат лития, производные имидазола и тиоурацила. К тиреостатическим препаратам первого ряда относят тионамиды.

рекомендовали ее как первую линию терапии при типичных случаях болезни Грейвса, так же как и 22% врачей в Европе и 11% в Японии [23].

В нашей стране число пациентов, получающих лечение радиоактивным йодом, крайне незначительно. Это связано как с объективными факторами (нехватка медицинских учреждений, проводящих лечение радиоактивным йодом), так и с субъективными (настороженное отношение пациентов и врачей к «радиации», большое количество необоснованных противопоказаний). В некоторых странах (США, Канада) лечение I^{131} является основным методом терапии болезни Грейвса у взрослых пациентов всех возрастных групп. Такое лечение зачастую проводят амбулаторно, поскольку при соблюдении элементарных норм защиты прием радиоактивного йода не создает опасности для окружающих и природной среды [1].

Данный метод лечения относят к радикальным, так как он направлен на разрушение ткани ЩЖ с помощью радиоактивного излучения. Для этого используют изотоп йода – I^{131} . Метод основан на способности клеток щитовидной железы к избирательной концентрации радиофармпре-



парата. Изотоп I^{131} распадается с выделением преимущественно бета-частиц, проникающая способность которых составляет 1–2 мм и обуславливает локальное облучение ткани щитовидной железы. Период полураспада I^{131} составляет всего 8 суток, препарат выводится из организма преимущественно с мочой. Прием препарата осуществляется в виде капсулы или водного раствора в стандартной дозе или дозе, рассчитанной индивидуально для каждого пациента [1, 2, 12]. Первоначально I^{131} вызывает клеточный некроз, что приводит к воспалительной реакции [24]. Действительно, у некоторых пациентов имеется болезненность щитовидной железы в течение нескольких дней после лечения. Со временем хроническое воспаление и фиброз приводят к существенному уменьшению размеров щитовидной железы, и в конечном итоге развивается гипотиреоз, как прогнозируемый исход лечения I^{131} .

На отечественном рынке тиамазол представлен препаратом Тирозол. Тирозол имеет две дозировки – 5 и 10 мг. На начальном этапе лечения дозировка 10 мг позволяет принимать меньшее количество таблеток, что обеспечивает удобство терапии и повышает комплаентность пациентов.

Показаниями к терапии радиоактивным йодом являются: неэффективность консервативной терапии болезни Грейвса, рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения, невозможность проведения длительной консервативной терапии из-за аллергии, лейкопении, наличия выраженных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с небольшими размерами ЩЖ, невозможность проведения хиру-

ргического лечения, токсическая аденома либо многоузловой токсический зоб [1].

Абсолютными противопоказаниями к лечению радиоактивным йодом следует считать беременность и лактацию. Пациенткам строго рекомендуется отложить беременность по крайней мере на 6 месяцев после лечения, мужчинам рекомендовано отложить отцовство не менее чем на 4 месяца из-за возможного влияния радиации на сперматогенез [25]. После лечения радиоактивным йодом возможно усугубление течения ЭОП, поэтому тяжелое течение офтальмопатии может быть противопоказанием к такому методу лечения. Это осложнение чаще встречается у курящих пациентов, а параллельная терапия глюкокортикоидами снижает риск обострений [26].

Другим частым побочным эффектом является транзиторный тиреотоксикоз в первые несколько недель после терапии радиоактивным йодом вследствие высвобождения тиреоидных гормонов из разрушенных фолликулов ЩЖ [27]. Предварительное лечение тиреостатиками и достижение эутиреоза могут предотвратить такой неблагоприятный исход, что особенно важно у пожилых пациентов и больных с тяжелым гипертиреозом [9, 28]. Однако существуют исследования, показавшие снижение эффективности радиойодтерапии при дополнительном лечении тиреостатическими препаратами. Использование тиреостатиков в течение недели до и после терапии I^{131} повышает возможность неэффективности радиойодтерапии на 28% [29]. Неэффективность радиойодтерапии на фоне приема тиреостатических препаратов связывают со снижением поглощения йода щитовидной железой и подавлением активности ТПО, участвующей в гибели тиреоидных клеток. Практический опыт показывает необходимость достижения эутиреоза с помощью тиреостатических препаратов до лечения I^{131} с их отменой за неде-

лю до процедуры [9]. Многочисленные исследования доказали, что лечение радиоактивным йодом не повышает риск возникновения лейкоза, рака ЩЖ и других органов [30, 31].

Одной из основных проблем при терапии радиойодом является развитие или усугубление течения ЭОП. По сравнению с тиреостатиками радиойодтерапия увеличивает риск развития и ухудшения течения ЭОП в 4 раза [9]. Для профилактики прогрессирования офтальмопатии ряд авторов рекомендуют профилактический прием преднизолона в дозах 0,5 мг/кг массы тела в течение 6 недель после процедуры. Курение, высокая концентрация Т3 в сыворотке крови до лечения и постабляционный некомпенсированный гипотиреоз связаны с более высоким риском утяжеления ЭОП [32].

На сегодняшний день идеального метода лечения тиреотоксикоза не существует. Тиреостатики, радиоактивный йод и оперативное лечение используются в лечении тиреотоксикоза вот уже несколько десятков лет. Однако, несмотря на накопленный опыт в мировой практике, среди врачей нет единого мнения и предпочитаемого метода лечения, существуют значительные различия в используемых дозах, режимах и продолжительности лечения, объемах оперативного вмешательства.

На выбор терапии влияют различные факторы, такие как причина заболевания, размер и расположение щитовидной железы, наличие осложнений тиреотоксикоза и сопутствующей патологии, предпочтения пациента и врача, опыт хирурга, доступность радиойодтерапии, проявление побочных эффектов лекарственных препаратов, определение прогностических факторов рецидива заболевания и, конечно, стоимость лечения. У врача же остается право рассмотреть с пациентом преимущества и риски каждого метода и рекомендовать то или иное лечение. ☼

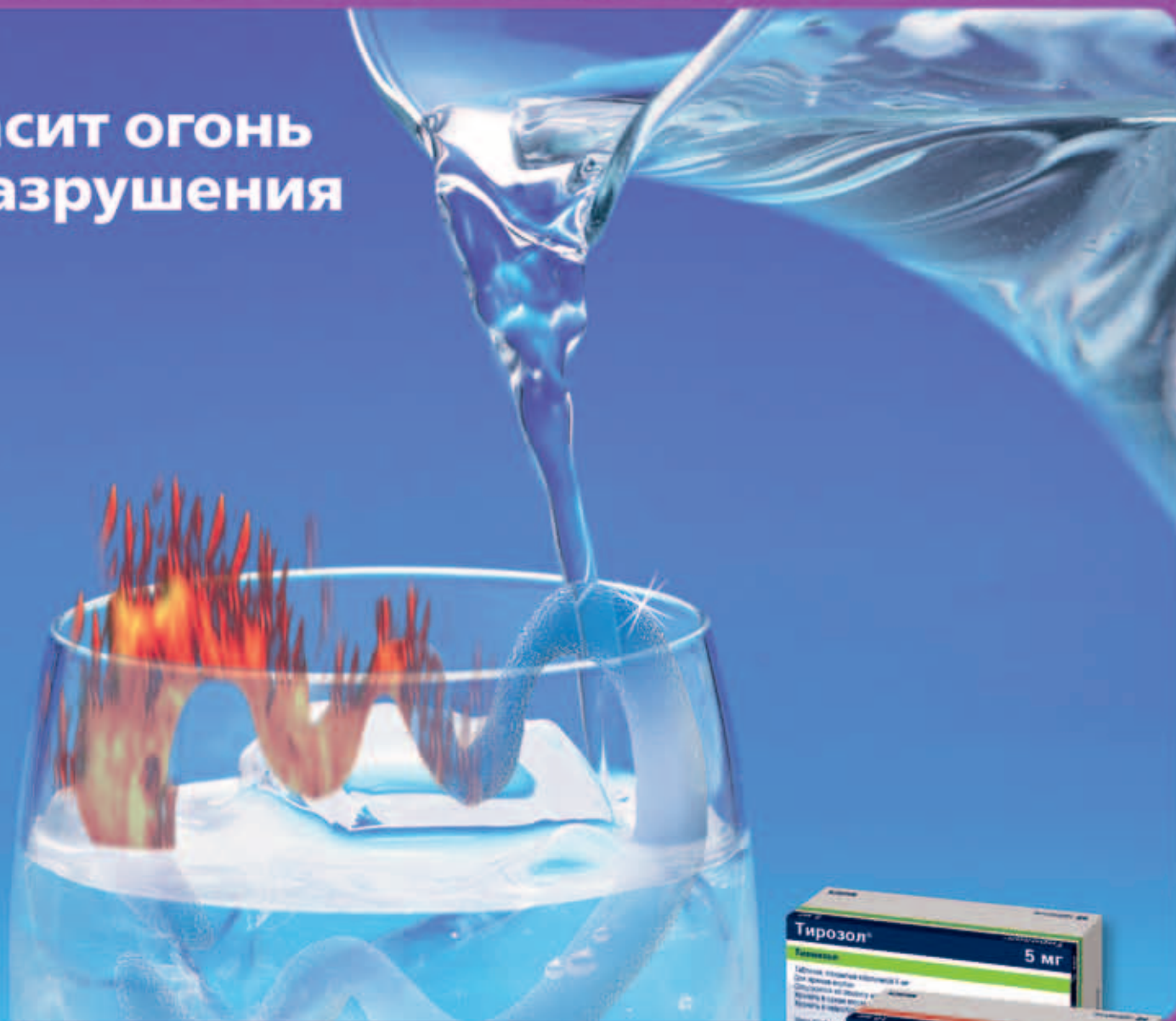
ТИРОЗОЛ®

тиамазол



Эффективная компенсация тиреотоксикоза

Гасит огонь
разрушения



- Тирозол® – тиамазол, соответствующий мировым стандартам качества
- Тирозол® 10 мг – уникальная дозировка тиамазола, позволяет снизить количество принимаемых таблеток в 2 раза
- Выбор дозировок Тирозола® 5 и 10 мг обеспечивает удобство терапии
- Тирозол® разрешён к применению при беременности



NYCOMED



МГМСУ,
Москва

Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры инсулина с широким спектром действия

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

В статье рассматриваются механизмы антигипергликемического действия метформина – единственного препарата из группы бигуанидов, рекомендованного для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Приводятся данные исследования эффективности метформина в предотвращении развития СД 2 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также обсуждаются преимущества новой формы метформина пролонгированного высвобождения Багомет® 850 мг и Багомет® 1000 мг.

Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией, при этом более 90% случаев заболевания приходится на СД 2 типа (СД 2). В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2. Масштаб проблемы тем более значителен, что наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2 примерно у трети населения диагноз не установлен и наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак [1].

Лечение любого заболевания может быть успешным лишь при четком понимании его патогенеза. В развитии СД 2 имеют значение два фундаментальных патофизиологических механизма: инсулинорезистентность (ИР) различной степени выраженности и прогрессирующее нарушение функции

бета-клеток поджелудочной железы [2, 3]. Известно более 40 различных состояний, при которых формируется ИР той или иной степени; например, она развивается на фоне стрессов, инфекций, беременности, в пожилом возрасте, при ожирении, приеме алкоголя и многих других состояниях [4, 5]. Вместе с тем нарушение секреции инсулина в результате секреторного дефекта бета-клеток встречается исключительно при СД 2 [3]. При манифестации СД 2 секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% [6].

Инсулинорезистентность как наиболее раннее нарушение намного опережает клиническую манифестацию заболевания. Основными внешними факторами, способствующими ее формированию, являются увеличение потребления высококалорийной жирной пищи, гиподинамия и избыточная масса

тела. В условиях ИР, обусловленной во многом нарушением действия инсулина на пострецепторном уровне, происходит снижение утилизации глюкозы мышечной и жировой тканью. ИР печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активизацией глюконеогенеза и гликогенолиза. Длительное время ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией, направленной на поддержание нормогликемии. Именно этот период заболевания представляется наиболее важным для предотвращения прогрессирующей потери инсулиносекреторного потенциала бета-клеток. В дальнейшем функция бета-клеток ухудшается примерно со скоростью 4–5% в год с момента установления диагноза. Механизм компенсаторной гиперинсулинемии утрачивается, и секреция инсулина становится недостаточной по отношению к нарастающей гипергликемии.

Традиционный подход к лечению СД 2 типа включает диету и физические нагрузки, изменение образа жизни, обучение больных, фармакотерапию, а также профилактику и лечение диабетических осложнений [2, 3].

Бигуаниды – препараты первого выбора в терапии СД 2 – применяются в клинической практике более 50 лет [7, 8]. Бигуаниды растительного происхождения применялись в лечении СД еще в Средние века. В настоящее время единственным



бигуанидом, рекомендованным для фармакотерапии больных СД 2, является метформин [4]. При этом, несмотря на то что метформин является единственным препаратом, улучшающим чувствительность тканей к инсулину, детали механизмы его действия остаются до конца неясными.

Первичный антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью, процессов окисления жира, ингибированием продукции свободных жирных кислот (СЖК) и частично – усилением периферического захвата глюкозы [7, 8, 9]. Антигипергликемические эффекты метформина – результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину клеток печени, мышечной и жировой тканей. Несмотря на то что преобладающим механизмом действия метформина является его влияние на продукцию глюкозы печенью, благоприятный фармакологический профиль препарата, по-видимому, обусловлен комбинацией его эффектов на уровне всех трех тканей. В ряде плацебоконтролируемых исследований показано, что инсулинозависимое поглощение глюкозы под влиянием препарата повышается на 20–30% [2, 4, 10].

Антигипергликемическое действие метформина обеспечивается в основном за счет снижения продукции глюкозы печенью, которая в 2–3 раза повышена у больных СД 2 [11]. Последствия повышенной гепатической продукции глюкозы в ночное время у больных СД 2 крайне неблагоприятны ввиду стимуляции процессов атерогенеза и развития резистентности к действию сахароснижающих препаратов [12, 13, 5]. Очевидно, что важным этапом обеспечения компенсации углеводного обмена при СД 2 типа является достижение нормогликемии натощак. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что этот механизм действия метформина связан с подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [7, 11]. Несколь-

ко механизмов ответственны за эти эффекты, при этом основное действие метформина осуществляется на уровне митохондрий гепатоцитов [14]. Подавляя клеточное дыхание, метформин ингибирует глюконеогенез и вызывает экспрессию транспортеров глюкозы с последующим улучшением ее утилизации клетками. Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу, играющую важную роль в инсулиновой сигнализации, в энергетическом обмене и метаболизме углеводов и жиров [15]. Метформин способствует подавлению глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерол, и некоторых аминокислот, а также противодействует глюконеогенетическому действию глюкагона. Это происходит также вследствие торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования его ключевых ферментов – пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы [8, 11]. Препарат, усиливая кровообращение в печени и ускоряя процесс превращения глюкозы в гликоген, увеличивает синтез гликогена в печени. В изолированных гепатоцитах крыс препарат снижает внутриклеточную концентрацию АТФ, подавляет активность пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы и стимулирует конверсию пирувата в аланин [7, 11].

Наряду с этим возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину на 18–50% [7, 8]. В мышечной и жировой тканях метформин повышает связывание инсулина с рецепторами, также наблюдается повышение их числа и аффинности. Кроме того, происходит активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности, тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы. Эффекты метформина опосредуются и его специфическим влиянием на синтез глюкозных транспортеров в клетке. Под его влиянием происходит стимуляция экспрессии и ак-

тивности транспортеров глюкозы, увеличение их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану [9, 10].

Метформин замедляет всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте и снижает аппетит, что способствует уменьшению постпрандиальной гликемии [10, 11]. Кроме того, метформин значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая в нем анаэробный гликолиз, как в состоянии насыщения, так и натощак. Интестинальные эффекты препарата вносят существенный вклад в предотвращение постпрандиальных гликемических пиков, ассоциированных с риском преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Как результат, на фоне терапии метформином постпрандиальная гликемия снижается в среднем на 20–45% [4, 8].

Увеличение массы тела наблюдается у 90% больных СД 2, поэтому первоочередными задачами лечения являются снижение и поддержание нормального веса. На фоне терапии метформином у тучных пациентов с СД 2 часто наблюдается уменьшение или стабилизация массы тела [4, 7, 16]. Напротив, применение производных сульфонилмочевины обычно вызывает увеличение массы тела на 3–4 кг [3]. Принципиально важным является тот факт, что, повышая печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, метформин не оказывает прямого влияния на секрецию инсулина бета-клетками [8, 10]. Однако благодаря снижению глюкозотоксичности и липотоксичности препарат опосредованно улучшает секрецию инсулина и тем самым способствует сохранению функциональной активности бета-клеток [17]. Благодаря всем указанным эффектам метформина снижение уровня глюкозы происходит без риска гипогликемических состояний, что является несомненным преимуществом препарата.

При оценке эффективности метформина основным показателем является контроль гликемии, однако все большее значение приобре-

эндокринология



Таблица 1. Кардиопротективные эффекты метформина

Прямые	Непрямые
Снижение гипергликемии (25–30%)	Снижение пролиферации ГМК
Уменьшение гиперинсулинемии	Улучшение релаксации сосудов
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10–20%)	Усиление капиллярного кровотока
Снижение уровня холестерина ЛПОНП (10%)	Снижение проницаемости сосудов
Снижение уровня холестерина ЛПНП (10%)	Снижение неоангиогенеза
Повышение уровня холестерина ЛПВП (10–20%)	Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
Подавление окислительного стресса	Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
Улучшение диастолической функции миокарда	Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов

тают и другие эффекты препарата, в том числе гиполипидемические и противовоспалительные [7, 8, 11]. Лечение препаратом оказывает благоприятное влияние на метаболизм липидов плазмы. На уровне жировой ткани метформин снижает окисление СЖК (на 10–30%), усиливая их реэстерификацию и подавляя липолиз. Напомним, что повышенная концентрация СЖК при СД 2 оказывает липотоксическое действие на бета-клетки. В скелетных мышцах избыток СЖК подавляет активность пируватдегидрогеназы, а также нарушает транспорт и фосфорилирование глюкозы. Повышенная концентрация СЖК на уровне печени стимулирует ранние этапы глюконеогенеза. Таким образом, снижая их концентрацию, метформин не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина, а также обладает протективными эффектами в отношении липо- и глюкозотоксичности [11, 17]. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов (на 10–20%) и, как следствие, снижением печеночного синтеза и повышением клиренса ЛПОНП [7, 10]. Принципиально

важно, что снижение поступления СЖК в печень, синтеза триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину сопровождаются уменьшением отложения жира в этом органе [17]. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации ХС ЛПВП, уменьшает концентрацию хиломикрон и их остатков в постпрандиальный период. Высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в популяции больных СД 2 свидетельствует, что снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности является одной из основных целей терапии заболевания [12, 13, 3]. Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием метформин обладает рядом кардиопротективных эффектов (табл. 1). Первым крупным исследованием, подтвердившим кардиопротективную эффективность метформина у больных СД 2, явилось многоцентровое рандомизированное исследование UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study, 1998). Результаты его показали, что применение метформина в отличие от лечения сульфонилмочевой позволило достоверно снизить риск сосудистых осложнений на 40% [18].

В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах метформина, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [2, 11]. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [8, 19]. Отдельно следует отметить, что *in vitro* метформин обладает антиатеросклеротическим действием, предотвращая развитие атеросклероза на ранних стадиях, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды [7, 10]. Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

В последнее время большое внимание уделяется активной профилактике СД 2. Сегодня в мире насчитывается свыше 300 млн человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Предварительный эпидемиологический анализ продемонстрировал, что к 2025 г. их число повысится до 500 млн человек [6]. Ежегодно примерно у 1,5–7,3% лиц с НТГ развивается СД 2, гликемия натощак 5,6 ммоль/л и более повышает риск перехода НТГ в СД 2 в 3,3 раза. В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД 2 у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с индексом массы тела более 25 и высоким риском развития СД. Так, у пациентов с НТГ и избыточной массой тела, получавших метформин в дозе 850 мг дважды в день, отмечалось снижение риска развития СД 2 типа на 31% по сравнению с группой пациентов, не получавших медикаментозной терапии [20].

За долгие годы применения в клинической практике метформин продемонстрировал высокую безопасность, обусловленную наличием в структуре двух метильных групп в положении N1, которые препят-

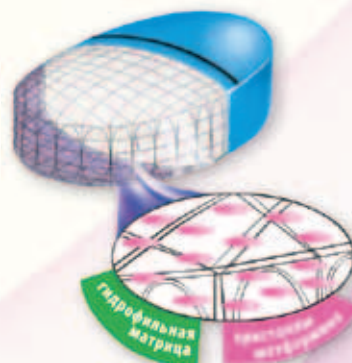
МЕТФОРМИН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Багомет® 1000 мг

1000 мг метформина пролонгированного
высвобождения № 30, № 60
РУ: ЛСР 008009/10-120810

Багомет® 850 мг

850 мг метформина пролонгированного
высвобождения № 30, № 60
РУ: П №015900/02



Технология гидрофильной матрицы

позволяет получить постепенное высвобождение метформина,
обеспечивая устойчивые уровни его концентрации
в плазме крови в течение 12 часов

- большой метаболический контроль
- улучшенная абсорбция метформина в ЖКТ
- меньшая кратность приема препарата
- большая приверженность пациентов к терапии



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

Bagó

ЭТИКА НА СЛУЖБЕ ЗДОРОВЬЯ

www.bcpharma-bv.ru

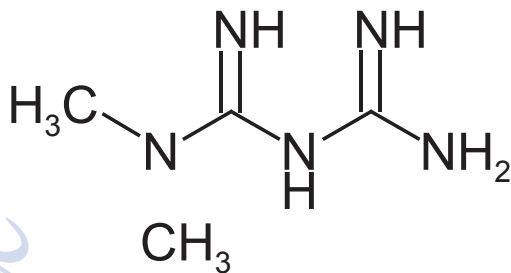


Рис. 1. Структура метформина

ствуют образованию циклической структуры (рис. 1). Отсутствие длинных гидрофобных боковых цепей ограничивает способность к связыванию с клеточной мембраной и активное накопление внутри клетки, чем обусловлена низкая вероятность лактацидоза [11, 21]. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что метформин снижает уровень HbA1c на 0,6–2,4% [4, 7, 11]. Вариабельность степени снижения гликемии связана с исходным уровнем гликемии до инициации лечения метформином. Лечение препаратом начинают со стартовой дозы 500–850 мг, принимаемой во время ужина или перед сном. В дальнейшем доза препарата постепенно увеличивается на 500–850 мг каждые 7–14 дней. Максимальная рекомендованная доза составляет 2550–3000 мг/сут в режиме 2–3 приемов. Окончательный антигипергликемический эффект метформина развивается постепенно, как правило, через 3–4 недели после начала лечения. При правильном применении метформин редко вызывает побочные эффекты (среди которых чаще возникают желудочно-кишечные расстройства) и характеризуется низким риском развития гипогликемии [7, 8, 11]. Во избежание таких явлений необходима постепенная титрация дозы препарата, а в некоторых случаях – и временное снижение дозы до предшествующей. Риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует про-

дукцию инсулина. Идеальный пациент для инициации терапии метформином – это больной СД 2 с избыточным весом или ожирением и нормальной функцией почек (концентрация креатинина крови ниже 132 ммоль/л у мужчин и ниже 123 ммоль/л у женщин). Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения почечных функций (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин), печеночная недостаточность, гипоксические состояния любой этиологии, а также злоупотребление алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. Временная отмена бигуанидов показана за 1–2 дня до рентгеноконтрастных исследований в связи с риском развития острой почечной недостаточности и за 5–7 дней до планируемых операций с общей анестезией (усиление гипоксии) [7, 8, 22]. С осторожностью метформин следует использовать у пожилых пациентов со сниженной массой тела. В этой популяции концентрация креатинина обманчиво низка, и ее падение не всегда отражает истинное снижение скорости гломерулярной фильтрации [9]. Отсутствие достижения целевого уровня HbA1c на фоне лечения метформином свидетельствует о значительном нарушении функциональной активности бета-клеток. В этих случаях необходимо применение комбинации метформина и сахароснижающего препарата с другим механизмом действия. При комбинированной терапии метформин назначают с сульфонилмочевинами, меглитинидами, тиазолидиндионами, что повышает общую терапевтическую эффективность и значительно улучшает контроль гликемии. Отдельно следует отметить, что эффективной терапевтической схемой является комбинация метформина и инсулина, поскольку значительно улучшается чувствительность тканей к инсулину, как результат, не увеличивается риск прибавки массы тела, суточная доза инсулина снижается в среднем на 17–30%, меньше риск развития гипогликемий.

Метформины, зарегистрированные в Российской Федерации, имеют не только различные дозировки, позволяющие индивидуально подбирать дозы пациентам, но и разные формы выпуска, повышающие эффективность препаратов и минимизирующие побочные эффекты.

В 2005 г. в России был впервые зарегистрирован препарат метформина пролонгированного высвобождения Багомет® 850 мг производства компании «Лабораториос Баго С.А.», Аргентина. В 2010 г. в России была зарегистрирована еще одна дозировка этого препарата – Багомет® 1000 мг.

При производстве препаратов Багомет® 850 мг и 1000 мг используется технология гидрофильной матрицы. Гидрофильная матрица – это гипромеллоза, или «искусственная слеза». Между ее нитями диффузно расположены гранулы метформина. Когда такая таблетка попадает в желудочно-кишечный тракт, верхний гидрофильный слой приобретает гелеобразный вид, волокна гипромеллозы постепенно «расплетаются», освобождая гранулы метформина, который постепенно, слой за слоем, растворяется в кишечном содержимом.

Обеспечивая медленное высвобождение метформина и его устойчивые концентрации в плазме крови в течение 12 часов, эта лекарственная форма предоставляет возможность лучшего метаболического контроля с меньшей кратностью приема препарата, что увеличивает приверженность пациентов к лечению и его эффективность. Кроме того, это способствует улучшению абсорбции метформина из ЖКТ и минимизирует риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Меньшая кратность приема пролонгированного метформина при сохранении его эффективности позволяет сократить расходы на лечение пациентов СД 2 типа.

Метформин медленного высвобождения не только позволяет эффективно лечить пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и делает терапию экономически целесообразной. ☼



Ашот МКРТУМЯН: «Производные сульфонилмочевины эффективны, безопасны и экономически обоснованы»



– Ашот Мусаелович, исходя из клинического опыта и данных, полученных в разных исследованиях, как Вы считаете, какое место занимают сегодня производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа?

– Я уверен, что производные сульфонилмочевины эффективны, безопасны и экономически обоснованы. В настоящее время они широко используются врачами во всем мире для лечения

подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа, и причин тому несколько. Во-первых, теоретически приписываемые этому классу недостатки, такие как повышение риска развития гипогликемии и прибавка массы тела, для разных производных сульфонилмочевины характерны в разной степени. Эти проблемы обнаруживаются у пациентов, принимающих глибенкламид, хлорпропамид, в отличие от производных суль-

Препараты сульфонилмочевины применяются в качестве сахароснижающей терапии с конца 1950-х годов. Основной эффект этой группы препаратов – способность стимулировать секрецию инсулина через специфические рецепторы плазматической мембраны бета-клеток поджелудочной железы. Однако препараты первой генерации наряду с выраженным эффектом снижения уровня HbA1c продемонстрировали целый ряд недостатков: слабая селективность действия, негативное влияние на липидный обмен, увеличение массы тела, высокий риск развития гипогликемии. Препараты сульфонилмочевины второй генерации обладают более выраженным сахароснижающим эффектом и меньшим риском нежелательных явлений. О выборе препарата сульфонилмочевины для лечения сахарного диабета и его осложнений мы беседуем с известным ученым, блестящим врачом-клиницистом, заведующим кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, научным редактором нашего журнала профессором А.М. МКРТУМЯНОМ.



фонилмочевинины нового поколения. В частности, Диабетон МВ отличается впечатляюще низким риском развития гипогликемических состояний и не дает прибавки массы тела¹.

прогрессирование дисфункции бета-клеток. Я не согласен с этим предубеждением, поскольку прогрессирующая недостаточность бета-клеток лежит в основе естественного течения диабета 2 ти-

2 типа, и для меня критериями при выборе препарата из этого класса служат хорошие результаты его применения как в собственной клинической практике, так и в практике коллег, о чем свидетельствуют данные клинических исследований, например ADVANCE.

Диабетон МВ отличается впечатляюще низким риском развития гипогликемических состояний и не дает прибавки массы тела.

Во-вторых, в клинических исследованиях обычно выявляется зависимость между высокой частотой сердечно-сосудистых событий и повышенным уровнем эпизодов гипогликемии, однако этого не наблюдалось в исследовании ADVANCE, в котором изучалось применение Диабетона МВ¹. Я добавлю к этому, что другие производные сульфонилмочевинины лишены не только специфических благоприятных эффектов на бета-клетки, но и положительного действия на миокард. И вновь подчеркну: Диабетон МВ отличается от других препаратов этого класса, поскольку сохраняет миокард² и тем самым обеспечивает оптимальную безопасность. Именно поэтому данный препарат является одним из моих личных предпочтений.

па. Она связана с воздействием гипергликемии – основного токсического элемента для бета-клеток, а также неизвестными генетическими факторами, а не влиянием производных сульфонилмочевинины. Иными словами, для Диабетона МВ характерны антиоксидант-

– На ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), недавно прошедшем в Стокгольме, исследователи из программы ADVANCE сделали новое сообщение по поводу регрессии альбуминурии до нормальных значений у пациентов в исследовании ADVANCE, имевших микро- или макроальбуминурию⁴. Как Вы оцениваете эти результаты?

– За последние десятилетия увеличилось не только число больных диабетом, но и количество

Диабетон МВ отличается от других препаратов, именно поэтому он является одним из моих личных предпочтений.

Для Диабетона МВ характерны антиоксидантные свойства, которые в дополнение к сахароснижающему действию помогают уменьшить недостаточность бета-клеток и остановить естественное течение заболевания.

ные свойства, которые в дополнение к сахароснижающему действию помогают уменьшить недостаточность бета-клеток и

новых случаев развития почечной недостаточности, хотя было приложено много усилий по предотвращению этого осложнения. Диабетическая нефропатия, которую Вы упоминаете, – это прогрессирующее состояние, и прерывание прогрессирования поражения почек является одной из основных целей в лечении диабета. Исследование ADVANCE подтвердило, что можно не только предотвратить прогрессирование нефропатии, но и вызвать ее обратное развитие. Для меня, как врача-клинициста, эта новость имеет огромное значение, поскольку я не знаю другого препарата, изучавшегося в любом другом исследовании, который бы продемонстрировал аналогичные результаты^{1,4}.

Другой очень важный аспект, на котором я хотел бы акцентировать внимание коллег, – это мнение некоторых клиницистов о том, что производные сульфонилмочевинины ускоряют

остановить естественное течение заболевания³. Таким образом, производные сульфонилмочевинины остаются препаратами первого ряда для лечения больных диабетом



Еще одно наблюдение заключается в том, что в исследовании ADVANCE уровни альбумину-

– Фактически, замедля прогрессирование заболеваний почек, мы ожидаем некоторых благо-

сти для предотвращения поздних макрососудистых осложнений.

Для меня, как врача-клинициста, эта новость имеет огромное значение, поскольку я не знаю другого препарата, изучавшегося в любом другом исследовании, который бы продемонстрировал аналогичные результаты.

рии и клубочковой фильтрации были сильно связаны с частотой сердечно-сосудистых событий, даже в большей степени, чем традиционный фактор сердечно-сосудистого риска – систолическое артериальное давление. В исследовании ADVANCE эффекты в виде замедления прогрессирования нефропатии были обнаружены у пациентов как с высоким, так и низким систолическим АД, в связи с чем я считаю, что эти наблюдения связаны не только с контролем традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но и с некоторыми свойствами Диабетона МВ – помимо его эффективности и безопасности в снижении уровня глюкозы крови.


– В исследовании ADVANCE впервые были продемонстрированы регрессия альбуминурии и даже ее нормализация. По Вашему мнению, могут ли регрессия и нормализация альбуминурии в целом предопределить снижение частоты макрососудистых осложнений на средне- и долгосрочном этапах лечения?

приятных эффектов в виде снижения частоты макрососудистых осложнений на длительном этапе лечения. Как известно, проблема гипергликемии заключается в образовании внутриклеточных реактивных форм кислорода, вызывающих появление радикалов супероксида, которые приводят к развитию осложнений. Эти эффекты можно предотвратить с помощью контроля гликемии и дополнительного антиоксидантного действия, что мы и наблюдаем в случае применения Диабетона МВ. У нас есть некоторые экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эту гипотезу. Да, я действительно считаю, что в профилактике нефропатии мы найдем возможно-

Эти наблюдения связаны не только с контролем традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но и с некоторыми свойствами Диабетона МВ – помимо его эффективности и безопасности в снижении уровня глюкозы крови.

даем в случае применения Диабетона МВ. У нас есть некоторые экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эту гипотезу. Да, я действительно считаю, что в профилактике нефропатии мы найдем возможно-

близко к диапазону нормы (например, 6,0–6,5%).

В дополнение к этому пациенты предпочитают более быстрый подбор дозы, и титрование дозы Диабетона МВ путем ее увеличения от 1 до 2 таблеток в день гораздо проще. 

¹ ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. Vol. 358. 2008. № 24. P. 2560–2572.

² Gribble F.M., Ashcroft F.M. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic KATP channels to gliclazide // Diabetologia. Vol. 42. 1999. № 7. P. 845–848.

³ Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H., Sasaki S., Fujii M., Maeda Y., Morinaga H., Nomura M., Kobayashi K., Takayanagi R. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic-cell line, MIN6 // Metabolism. Vol. 57. 2008. № 8. P. 1038–1045.

⁴ ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control is renoprotective in type 2 diabetes: new analyses from ADVANCE / EASD Congress 2010. Stockholm, Sweden // Abstract book.



Диабетическая нейропатия: возможности диагностики и лечения

К. м. н. Э.А. ВОЙЧИК, Л.А. РОГОВА

В статье изложены методы диагностики различных форм диабетической нейропатии. Даны рекомендации по их лечению.

В мире более 250 млн людей страдают сахарным диабетом (СД), и количество их прогрессивно увеличивается. СД – хроническое заболевание, которое сопровождается развитием специфических осложнений, из них наиболее распространенным является диабетическая нейропатия (ДН), которая, к сожалению, неудовлетворительно диагностируется.

ДН часто характеризуется выраженной болевой симптоматикой, ранней инвалидизацией пациентов и значительным ухудшением качества жизни больных в целом. Проявления ДН коррелируют с длительностью заболевания, с возрастом пациентов и с одинаковой частотой встречаются при всех типах СД. По данным ряда эпидемиологических исследований, частота ДН варьирует от 5 до 100% (большие расхождения данных связаны с трудностью диагностики и зависят от используемых методов исследования).

В отечественной клинической практике используется следующая классификация нейропатии [1].

1. Поражения центральной нервной системы:

- энцефалопатия;
- миелопатия.

2. Поражения периферической нервной системы:

- диабетическая полинейропатия:
 - сенсорная форма (симметричная, несимметричная);
 - моторная форма (симметричная, несимметричная);
 - сенсомоторная форма (симметричная, несимметричная);
- диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов);
- автономная (вегетативная) нейропатия:
 - кардиоваскулярная форма;
 - гастроинтестинальная форма;
 - урогенитальная форма;
 - бессимптомная гипогликемия;
 - другие.

Диабетическая нейропатия развивается на фоне свойственных сахарному диабету метаболических и сосудистых нарушений, возникающих вследствие гипергликемии, однако только изолированная гипергликемия не может лежать в основе формирования диабетических осложнений, так как отмечено, что интенсивный контроль уровня глюкозы в крови значительно уменьшает проявления поражений нервов и сосудов, однако не может избавить от них пациента полностью.

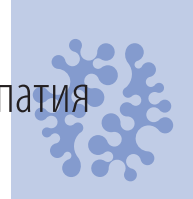
ДН является следствием нарушений структурно-функционального состояния и метаболического дисбаланса в периферических нервах [2].

Общеизвестными считаются следующие обменные расстройства, которые имеют прямое отношение к повреждениям нервных волокон:

- неэнзиматическое гликирование белков;
- полиоловый путь метаболизма глюкозы;
- аккумуляция в нервной ткани сорбитола;
- снижение активности протеинкиназы С;
- оксидативный стресс;
- свободнорадикальное разрушение клеточных мембран;
- нарушение метаболизма свободных жирных кислот.

Особое место в развитии диабетических осложнений отводится оксидативному стрессу [3, 4]. Одним из его последствий является снижение концентрации оксида азота (NO), обладающего антипролиферативным и вазодилататорным эффектами, что и приводит к ухудшению кровоснабжения нервных волокон и развитию их дисфункции.

Недостаток витаминов также играет определенную роль в развитии ДН, так как при нем нарушается всасывание углеводов, маскируются признаки гипогликемии (подавляются механизмы ее контррегуляции – угнетается глюкагоновая фаза адаптации и нивелируются адренергические симптомы-«предвестники») и изменяется биодоступность перо-



ральных сахароснижающих препаратов.

На основании накопленных данных о патогенезе и методах лечения ДН доказано, что повреждение нервных волокон, особенно на ранних этапах развития СД, не являются необратимыми.

Диагностика диабетической нейропатии

Периферическая нейропатия

Диагностика периферической нейропатии включает в себя выявление жалоб больного, осмотр и проведение тестов, выполняется врачом-неврологом или диабетологом.

Характерные жалобы – боль (чаще всего жгучего характера, усиливается в ночное время), ощущение ползания мурашек (парестезии), судороги в ногах, возникающие также в покое, чаще ночью; онемение стоп и утрата способности ощущать травму.

При осмотре и тестировании выявляются сухость кожи, снижение чувствительности – вибрационной, температурной, болевой, тактильной; снижение или выпадение рефлексов, слабость и атрофия мышц вследствие поражения двигательных волокон, которая приводит к последующей деформации стопы и увеличению нагрузки на отдельные ее участки.

Существует пять факторов риска развития ДН (согласно данным исследования Diabetes Control and Complications Trial – DCCT): длительность СД, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, высокий рост.

Значительная протраженность периферических нервных волокон предопределяет высокую активность обменных процессов в них, для чего необходимо надлежащее обеспечение кислородом и энергией. В связи с этим наиболее подвержены развитию ДН нижние конечности, прежде всего стопы (длина периферических нервных волокон нижних конечностей может достигать 2 метров) [5].

Методы диагностики поражения периферической нервной системы представлены в таблице 1 [1, 6].

Таблица 1. Методы диагностики сенсорной формы нейропатии

Вид нарушения чувствительности	Обязательный метод диагностики	Дополнительный метод
Нарушение тактильной чувствительности	Касание монофиламентом (обеспечивает стандартизованное давление, эквивалентное 10 г) подошвенной поверхности стопы	–
Нарушение вибрационной чувствительности	Калиброванный камертон (значения менее 4/8 октавы шкалы на головке 1-го пальца стопы)	Биотензиометрия
Нарушение температурной чувствительности	Касание теплым/холодным предметом (использование Тип-Терм)	–
Нарушение болевой чувствительности	Покалывание иглой (одноразовые иглы Нейротипс)	–
Нарушение проприоцептивной чувствительности	Выявление сенситивной атаксии (неустойчивость в позе Ромберга)	–

Проявлениями моторной нейропатии являются мышечная слабость и мышечная атрофия. Обязательный метод диагностики – выявление ослабления или отсутствия сухожильных рефлексов (ахилловых, коленных); дополнительный (при возможности) – электронейромиография.

Скрининг для выявления диабетической полинейропатии проводится всем больным сахарным диабетом 1 типа через 3 года после выявления заболевания и всем пациентам с сахарным диабетом 2 типа при постановке диагноза, далее ежегодно [1, 7].

Диабетическая автономная нейропатия

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) – одно из наименее изученных и трудно диагностируемых осложнений СД. Полисиндромность ее проявлений заставляет больного обращаться к врачам различных специальностей – кардиологам, гастроэнтерологам, неврологам, терапевтам, урологам – и приводит к значительному ухудшению качества жизни больных [8].

Распространенность ДАН составляет от 10 до 100%. Большой диапазон объясняется как многообразием клинических проявлений, так и недостаточной разработкой методов диагностики.

При СД 1 типа признаки вегетативных нарушений могут встречаться более чем в 25% случаев в момент установления диагноза [9]. Клинические признаки ДАН появляются почти всегда позже дистальной полинейропатии [8].

Поражение вегетативной нервной системы (ВНС) при СД проявляется следующими расстройствами: тахикардия покоя, безболевая ишемия и безболевая инфаркт миокарда, ортостатическая гипотония, нарушения моторики ЖКТ, эректильная дисфункция и нарушение опорожнения мочевого пузыря, нарушение распознавания симптомов приближающейся гипогликемии. По преобладанию симптомов выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную и другие формы ДАН [10].

Диагностика диабетической автономной нейропатии часто затруднена в связи с мозаичностью ее клинической картины. Анамнез и физикальное обследование, как правило, не позволяют своевременно выявить дисфункцию автономной нервной системы, поэтому для диагностики рекомендуется ряд неинвазивных тестов, показавших свою эффективность.

Кардиоваскулярная форма ДАН включает в себя следующие проявления [10]:



- тахикардия покоя;
- фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца);
- аритмии;
- ортостатическая гипотония;
- безболевая ишемия и безболевым инфаркт миокарда;
- изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, подъем сегмента ST);
- дисфункция левого желудочка;
- кардиореспираторная остановка;
- внезапная смерть.

Парасимпатическая нервная система при СД поражается раньше, чем симпатическая, поэтому начальным признаком вегетативной нейропатии может служить тахикардия покоя.

При поражении симпатической нервной системы может ухудшаться толерантность к физической нагрузке, поскольку не происходит нужного повышения сердечного выброса и увеличения мышечного кровотока.

В норме симпатическая нервная система обеспечивает поддержание АД при переходе из положения лежа в положение сидя и стоя в ответ на стимуляцию барорецепторов. Соответственно при вегетативной нейропатии отмечается ортостатическая гипотония, что клинически проявляется выраженной слабостью, тошнотой, потемнением в глазах, обмороком при быстром вставании.

Снижение парасимпатического тонуса является фактором риска инфаркта миокарда и внезапной смерти.

Поражение при СД вегетативных волокон, иннервирующих миокард, впервые было описано более 100 лет назад, однако надежные методы диагностики были разработаны сравнительно недавно. На конференции в Сан-Антонио (1998) как стандарт начальной диагностики ДАН был предложен метод 5 стандартных тестов по Ewing [11, 12, 13], из которых наиболее часто используются два.

1. Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (в течение 6 минут).

В норме происходят ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе (разница более 15 ударов), по мере нарастания недостаточности парасимпатической иннервации сердца разница между мин. и макс. ЧСС составляет 10 ударов и менее.

2. Ортостатическая проба (тест Шелонга).

После 10-минутного нахождения в положении лежа на спине пациенту измеряют АД. Затем пациент встает, АД измеряют с интервалом в 2 мин до 10 мин. Снижение САД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим, свидетельствует об автономной нейропатии с нарушением симпатической иннервации (в норме – снижение САД менее чем на 10 мм рт. ст.).

Применение этих тестов считается достаточным для выявления раннего поражения вегетативной нервной системы. Однако данные тесты не столь действенны при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы: при артериальной гипертензии получаются ложные «хорошие результаты»; при сердечной недостаточности, стенозе устья аорты возможно снижение АД, не связанное с поражением вегетативных нервов. Результаты тестов зависят от возраста, так как с возрастом снижается вариабельность ЧСС.

В качестве дополнительного метода диагностики возможно проведение суточного мониторирования АД (характерным является отсутствие ночного снижения АД) и холтеровского мониторирования ЭКГ (разница между максимальной и минимальной ЧСС в течение суток меньше либо равна 14 уд/мин).

При гастроинтестинальной форме ДАН отмечаются поражения всех отделов ЖКТ: пищевода, желудка, желчного пузыря, тонкой и толстой кишки.

Гипергликемия может нарушать функцию любого отдела ЖКТ, но чаще встречаются рефлюкс-эзофагит, нарушение моторики желудка и изменение частоты стула (запор, понос или их чередование). Как правило, нарушения

функции пищевода и желчного пузыря протекают бессимптомно. Выраженность нарушений моторики желудка может быть различной. При проведении целенаправленных исследований нарушения выявляются у 85% больных СД, в то время как клинические симптомы отмечались лишь у небольшой части обследованных [14].

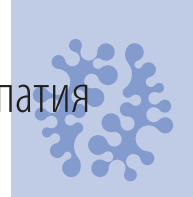
В основе легких нарушений моторики лежит тормозящее влияние гипергликемии на кардиальный водитель ритма желудка [13]. Нарушение моторики желудка (замедление опорожнения), обусловленное гипергликемией, в отличие от пареза обратимо. Основная жалоба – тошнота и рвота, возникающие не только после еды, но и натощак.

Наиболее тяжелое нарушение – диабетический гастропарез: желудок увеличен, растянут, тонус его снижен. Жалобы больного: снижение аппетита, чувство распирания и тяжести в эпигастрии после еды, быстрое насыщение, тошнота, рвота, изжога. Редко – боли в животе. Поскольку пища подолгу задерживается в желудке, рвотные массы могут содержать непереваренную пищу, съеденную накануне (несколько часов или дней назад).

Это особенно осложняет жизнь больным, получающим инсулин, поскольку не позволяет прогнозировать повышение уровня глюкозы после еды и, следовательно, затрудняет подбор дозы инсулина. Методы диагностики основаны на изучении моторики всех отделов ЖКТ, находящихся под контролем парасимпатического и симпатического отделов ВНС.

Для определения нарушений моторной функции (замедление перистальтики и эвакуации, обусловленное поражением вагуса) используются следующие диагностические процедуры:

- рентгеноконтрастные методы исследования желудка и кишечника с использованием бария;
- эндоскопические методы;
- электрогастрография;
- ультразвуковое исследование желудка;



- радиоизотопная скintiграфия желудка с пищей, меченной технецием-99m.

В группе больных, поступивших в нашу клинику с лабильным течением диабета (167 человек), была проведена радиоизотопная скintiграфия желудка в связи с предполагаемой автономной нейропатией. Нарушения моторики желудка выявлены у 65,7% больных.

У 34,3% больных (средний возраст $43,43 \pm 13,1$ лет) выявлена нормальная скорость эвакуации пищи из желудка: период полувыведения ($T_{1/2}$) радиофармпрепарата (РФП) $52,7 \pm 7,99$ мин (норма 40–60 мин) (рис. 1).

Самой многочисленной (40,3%) оказалась группа больных молодого возраста (в среднем $34,94 \pm 15,06$ лет, преимущественно – больные СД I типа) с замедлением опорожнения желудка: время полувыведения ($T_{1/2}$) РФП из печени в среднем составило $110,7 \pm 42,46$ мин, при этом наименьшая скорость эвакуации пищи – 71 мин, максимальная – 226 мин (рис. 2). У этих больных отмечались частые гипогликемии после введения инсулина и приема пищи, что потребовало как изменения времени введения инсулина, так и состава принимаемой пищи, дополнительного назначения прокинетики.

Кроме того, у части больных (25,4%) встречалось и ускорение эвакуации пищи из желудка ($T_{1/2}$ РФП в среднем равнялось $24,3 \pm 7,75$ мин, минимально 8,3 мин, максимально – 38 мин), что сопровождалось резким повышением гликемии после еды и возникавшими через 2–3 часа эпизодами гипогликемии (рис. 3).

Всем обследованным больным в качестве дополнительного диагностического метода проводилась эзофагогастродуоденоскопия, примерно у 1/3 больных с замедленным опорожнением желудка выявлялись bezoary и остатки пищи, съеденной накануне.

Моторика кишечника регулируется парасимпатической нервной системой. Поражение кишечника чаще всего проявляется запором,

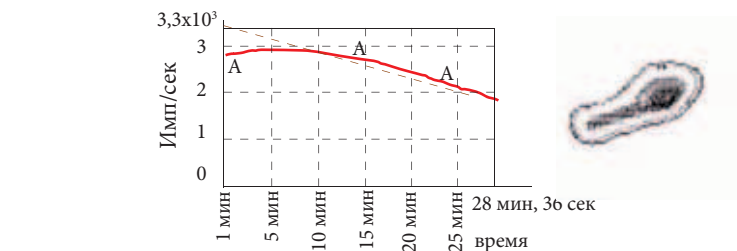


Рис. 1. Эвакуация пищи из желудка в норме

Динамическая скintiграфия желудка:
Время полувыведения = 41 мин (норма 40–60 мин)

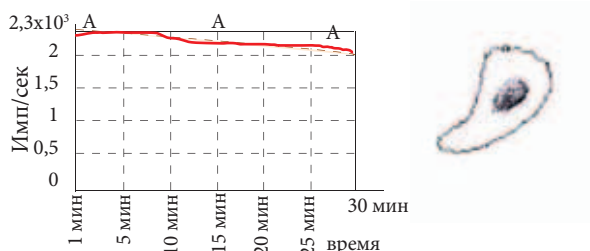


Рис. 2. Замедление эвакуации пищи из желудка

Динамическая скintiграфия желудка:
Время полувыведения = 177 мин (норма 40–60 мин)

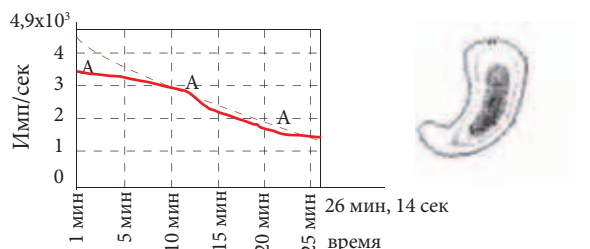


Рис. 3. Ускорение эвакуации пищи из желудка

Динамическая скintiграфия желудка:
Время полувыведения = 14 мин 47 сек (норма 40–60 мин)

Заключение:

Желудок несколько увеличен в размерах, имеет вытянутую форму. Все его отделы равномерно заполнились РФП. Эвакуация из желудка началась с первых минут исследования, $T_{1/2}$ 14 мин 47 сек, ускорена.

реже поносом или чередованием запора и поноса. Понос чаще возникает ночью, бывает многократным (до 5–10 раз за ночь), может сопровождаться недержанием кала (что обусловлено нейрогенным нарушением чувствительности прямой кишки). Энтеропатия также, как и нарушение моторики желудка, обуславливает лабильность течения СД.

Урогенитальная форма ДАН.

Наиболее частые формы – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, ретроградная эякуляция и эректильная дисфункция. Ощущение наполнения мочевого пузыря и его сокращение регулируются парасимпатическими

нервами, расслабление непроизвольных сфинктеров мочевого пузыря – симпатической НС. При нейрогенной дисфункции мочевого пузыря больные не ощущают его наполнения, вначале происходит уменьшение частоты мочеиспускания (сокращение пузыря происходит только при его переполнении), что ведет к парадоксальной ишурии с императивными позывами, далее – неполное опорожнение мочевого пузыря и острая задержка мочи. Остаточная моча является средой для размножения бактерий, поступление такой мочи вверх по мочеточнику приводит к тяжелым почечным инфекциям.



Для диагностики урогенитальной нейропатии используются сложные исследования: ультразвуковое исследование мочевого пузыря, цистоскопия, цистография, в/в пиелография, мониторинг эрекций во время ночного сна, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП) с поверхности полового члена для оценки функции симпатических нервов.

В диагностике ретроградной эякуляции помогает выявление спермы в моче после полового акта.

Нарушение распознавания приближающейся гипогликемии

Является поздним, но весьма опасным проявлением вегетативной нейропатии. Гипогликемия без предвестников встречается преимущественно при СД 1 типа и у больных СД 2 типа, получающих инсулин.

В норме гипогликемия стимулирует контррегуляцию – секрецию контринсулярных гормонов (глюкагон, адреналин, кортизол, СТГ). Глюкагон и адреналин секретируются быстро и вызывают моментальное, но кратковременное повышение уровня глюкозы. Кортизол и СТГ секретируются с задержкой примерно на 30 минут и оказывают отсроченное и продолжительное действие. До тех пор пока секреция глюкагона и адреналина сохранена, уровень глюкозы восстанавливается быстро, но при нарушении секреции этих гормонов гипогликемия становится более продолжительной и тяжелой, так как кортизол и СТГ действуют с опозданием.

При СД 1 типа выброс глюкагона в ответ на гипогликемию начинает ослабевать вскоре после начала заболевания и может полностью исчезнуть через 5 лет (причина неизвестна, при СД 2 типа такого не происходит). В этих условиях единственным эффективным контринсулярным гормоном оказывается адреналин (он же обуславливает «ранние» симптомы гипогликемии – слабость, потливость, сердцебиение, тремор, раздражительность, чувство голода).

При вегетативной нейропатии ослабевает секреция адреналина мозговым веществом надпочечников, в результате у больного не бывает симптомов надвигающейся гипогликемии (благодаря которым он мог бы принять меры – например, съесть сахар), и нейрогликопенические симптомы гипогликемии (такие как нарушение зрения, спутанность сознания, оглушенность, амнезия, судороги, кома) развиваются совершенно неожиданно при уровне глюкозы ниже 2,4 ммоль/л.

Таким больным рекомендуется более частое проведение самоконтроля глюкозы для выявления гипогликемических эпизодов.

Лечение диабетической нейропатии

Основой лечения диабетической нейропатии является индивидуальный подбор сахароснижающих препаратов для улучшения контроля СД в зависимости от возраста, стажа, частоты гипогликемических эпизодов.

Улучшение контроля гликемии достигается с использованием следующих классов препаратов:

- инсулиновые аналоги;
- метформин;
- ингибиторы ДПП-4;
- агонисты ГПП-1;
- прандиальные регуляторы глюкозы;

■ препараты сульфонилмочевины. Патогенетическое лечение ДН включает антиоксиданты и метаболические препараты.

Наиболее эффективными считаются препараты тиоктовой кислоты и витамины группы В.

В связи с тем, что одним из основных механизмов развития ДН является оксидативный стресс, для лечения ДН используются антиоксиданты.

В 1999 году Диабетическим обществом врачей Германии было признано, что тиоктовая кислота является единственным средством с доказанной эффективностью при лечении ДН [15].

Эффективность препарата Тиогама (тиоктовая кислота) обусловлена следующим [15]:

- влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов (участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот, усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, повышение основного обмена, усиление потребления кислорода, нормализация глюконеогенеза и кетогенеза, торможение образования холестерина);
- цитопротективное действие (повышение антиоксидантной активности, стабилизация мембран митохондрий);
- влияние на реактивность организма (иммуностропное действие (снижение ИЛ-1 и фактора некроза опухоли), противовоспалительная и обезболивающая активность, связанная с антиоксидантным действием);
- нейротропный эффект: стимуляция роста аксонов, положительное действие на аксональный транспорт, уменьшение вредного воздействия на нервные клетки свободных радикалов;
- гепатопротекторное действие (накопление гликогена в печени, повышение активности некоторых ферментов, оптимизация функции печени);
- дезинтоксикационный эффект.

Симптоматическая терапия при ДН включает мероприятия, направленные на устранение болевого синдрома и/или устранение судорог в конечностях, профилактику и лечение язвенных дефектов стопы, коррекцию минеральной плотности костной ткани при развитии остеопороза, лечение сопутствующих инфекций и т.д.

Лечение кардиоваскулярной ДАН

Из сердечно-сосудистых проявлений вегетативной нейропатии чаще всего требует лечения ортостатическая гипотония. Рекомендуются диета, богатая солью, и препараты, задерживающие соль, с целью повышения ОЦК (фторсодержащие кортикостероиды – кортинэфф), кофеин; эластическая

Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**
Готовый раствор для инфузий во флаконах.
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Надежно. Удобно. Безопасно.



Вёрваг Фарма

Мы лечим осложнения диабета



компрессия нижних конечностей (чулки, колготки, бинты), полноценное питание, сон с приподнятым на 5–20 градусов головным концом (способствует снижению гипотензии в положении лежа), медленное поэтапное вставание с постели после сна.

При выраженной тахикардии покоя применяют низкие дозы кардиоселективных бета-блокаторов, дилтиазема или верапамила.

Лечение гастроинтестинальной формы ДАН

Дробное питание (6–8 раз в сутки), малыми порциями. В случае замедления эвакуации предпочтение отдается жидкой и мягкой пище с низким содержанием клетчатки. В связи с медленным всасыванием углеводов целесообразно перейти на введение традиционных (человеческих) инсулинов короткого действия непосредственно перед едой (а не за 30 минут до приема пищи) или аналогов инсулина короткого действия сразу после приема пищи.

Поддержание нормального уровня глюкозы в плазме. Поскольку от регуляции опорожнения желудка за-

висит скорость поступления глюкозы к тонкой кишке, нарушение опорожнения еще больше затрудняет поддержание нормального уровня глюкозы. Гипергликемия, в свою очередь, тормозит моторику желудка, и порочный круг замыкается.

Лекарственные средства. Использование препарата Тиогамма (тиоктовая кислота), витаминов группы В в различных формах. Дополнительно могут быть назначены прокинетики, влияющие на восстановление нормальной скорости эвакуации пищи. При энтеропатии, сопровождающейся поносами, применяют антидиарейные средства, некоторые антибиотики. Лечение запора – слабительные средства или вещества, увеличивающие объем кишечного содержимого. При отсутствии эффекта – очистительные клизмы.

Лечение урогенитальной формы ДАН

Лечение нарушений мочеиспускания включает механическую компрессию передней брюшной стенки, строгий режим мочеиспускания. Для повышения сократи-

мости детрузора используются холинергические препараты (ацеклидин), в стационаре – антихолинэстеразные препараты (прозерин, убретид). Присоединение мочевой инфекции требует назначения антибактериальных препаратов.

При клинической стадии ДН автономные нарушения влияют не только на качество жизни и самочувствие больных. Нарушение вегетативной регуляции сосудистого тонуса ускоряет развитие диабетических ангиопатий. Неблагоприятный прогноз наиболее актуален при безболевого ишемии и безболевого инфаркте миокарда, неблагоприятными прогностическими факторами являются удлинение интервала QT и увеличение дисперсии интервала QT, что ассоциируется с повышенным риском желудочковых аритмий и внезапной смерти. Тахикардия покоя вносит свой неблагоприятный вклад в прогноз (существует корреляция между тахикардией покоя и смертностью вследствие ССЗ) [11, 16].

При развитии диабетической нефропатии уже на стадии протеинурии достаточно быстро прогрессируют как периферическая, так и автономная нейропатия, а все больные с ХПН имеют периферическую нейропатию, которая усугубляется при уремии вследствие добавления специфического уремического поражения нервных волокон [17]. Кроме того, на фоне нефропатии у больных возрастает риск бессимптомных гипогликемий.

Уровень смертности при сахарном диабете, осложненном вегетативной нейропатией, повышен на 25–56% (по данным различных метаанализов). Таким образом, ДАН не только резко снижает качество жизни, но и повышает риск внезапной смерти.

В заключение хотелось бы обратить внимание практикующих врачей на частое сочетание периферической и автономной нейропатии, которая нуждается в своевременной диагностике и лечении. ❁

Литература →
С. 70

NB

Препарат Тиогамма (тиоктовая кислота) («Вёрваг Фарма», Германия) выпускается как в готовой инфузионной, так и в таблетированной форме. Оптимальный курс терапии препаратом Тиогамма начинается с введения внутривенного раствора, который содержит 600 мг тиоктовой кислоты. По данным международных исследований, 600 мг тиоктовой кислоты в сутки являются оптимальной дозировкой. Более высокие дозы могут спровоцировать возникновение побочных эффектов, а 300 мг в сутки недостаточно для достижения эффективного лечения полинейропатии. Внутривенный курс препаратом Тиогамма составляет 14 дней, так как именно после двух недель инфузионных вливаний симптомы по шкале TSS снижаются на 90% [18]. Далее целесообразно назначение таблетированной формы Тиогаммы по одной таблетке (600 мг) 1 раз в сутки утром, за 30 минут до приема пищи.

Препарат Тиогамма имеет уникальную форму выпуска, которая в отличие от других препаратов, содержащих тиоктовую кислоту, позволяет использовать Тиогамму при внутривенном введении без предварительного разведения.

Возможно одновременное применение ежедневно по 1 инфузии Тиогаммы совместно с приемом препарата Мильгамма композитум (бенфотиамин + пиридоксин) по 1 драже 3 раза в день (длительность курса 4–6 недель), высокая эффективность комбинированного лечения была подтверждена в клиническом исследовании [19].

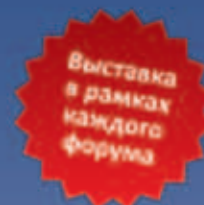


Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

8 сентября 2011 года, Калуга

VI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ



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

II Съезд терапевтов Юга России
Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

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

Оргкомитет:

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

Дирекция выставки:

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

Генеральные
информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА
МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
Городская клиническая
больница № 67,
Москва

Возможности нейропротекторной терапии в лечении диабетической полинейропатии

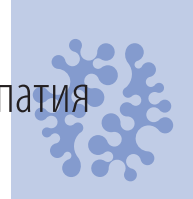
К. м. н. Э.Р. ХАСАНОВА, д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА,
К.О. ГАЛСТЯН

В статье рассматриваются механизмы патогенетического лечения диабетической полинейропатии (ДПН), в частности, обсуждаются возможности применения нейротропных комплексов витаминов группы В. Приведены данные исследования эффективности препаратов Мильгамма® и Мильгамма композитум в лечении больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с ДПН.

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных заболеваний. Согласно ежегодным отчетам ВОЗ о распространенности хронических заболеваний в мире, сахарный диабет (СД) занимает третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Ранняя инвалидизация и высокая смертность среди пациентов с СД определили лечение данного заболевания в качестве приоритетного направления в национальных системах здравоохранения всех стран. В развитых европейских странах распространенность сахарного диабета составляет 3–10% в общей популяции, а среди лиц с факторами риска и у пожилых достигает 30% общей численности населения. Менее чем за 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз и каждые 10–15 лет будет удваиваться. Во

всех странах мира регистрируется рост заболеваемости СД. По оценкам экспертов ВОЗ, в 1995 г. больных СД было 135 млн, в 2001 г. их число достигло 175,4 млн, в настоящее время выявлены более 250 млн пациентов с СД, к 2025 г. это число возрастет до 300 млн и к 2030 г. достигнет 380 млн человек, причем на долю СД 2 типа (СД 2) будет приходиться от 92 до 97% всех случаев диабета. Эти данные позволили Американской диабетической ассоциации утверждать, что диабет принимает масштабы эпидемии [1–4, 6, 9]. Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета. Распространенность ее колеблется в достаточно широких пределах (от 15 до 90%), причем у лиц с длительностью СД 15 лет это осложнение регистрируется более чем в 60% случаев.

В различных исследованиях показано, что при манифестации СД у 3,5–7,5% пациентов уже имеются признаки диабетической нейропатии. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5–14,5% больных СД, через 10 лет – у 20–25%, через 15 лет – у 23–27% и через 25 лет – у 55–65% больных. Распространенность автономной нейропатии, независимо от типа СД, составляет примерно 25–35% [5, 7–9, 14–17, 21–25, 31]. Частота выявления нейропатии зависит от метода, применяемого для диагностики поражения нервной системы. При целенаправленном обследовании больных СД с использованием стандартных средств диагностики (монофилламент, тип-терм, камертон) частота полинейропатии составляет от 25 до 80%, а при проведении электронейромиографии ДПН обнаруживается у 100% больных СД [5, 9, 13, 18, 20]. Нейропатия резко снижает качество жизни и ухудшает прогноз пациентов с диабетом: в 50–75% случаев она является причиной нетравматической ампутации конечностей, приводит к ранней инвалидизации и становится непосредственной причиной внезапной смерти [1, 4, 5, 7, 9]. В основе развития диабетической нейропатии – повреждение



нервных волокон, которое возникает в результате токсического действия гипергликемии на метаболические процессы в нервных волокнах, и ухудшение эндоневрального кровотока. Происходит поражение миелиновой оболочки и аксона, что приводит к нарушению проведения возбуждения по нервной клетке. Нервная ткань, в частности периферические нервные волокна, характеризуется высоким уровнем энергетического метаболизма, основными механизмами которого являются процессы аэробного окисления глюкозы в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) [8, 9, 13, 29]. В настоящее время на основании экспериментальных и клинических данных первостепенное значение в патогенезе ДПН отводится гипергликемии, которая приводит не только к развитию эндотелиальной дисфункции, но и к повреждению самих нервов. Гипергликемия нарушает метаболизм в нервной ткани за счет таких механизмов, как активация патологического пути утилизации глюкозы (полиолового шунта) с повышением осмолярности межклеточного пространства и отеком нервной ткани, снижение натрийзависимого поглощения миоинозита в нервной ткани с нарушением метаболизма фосфоинозитида и угнетением активности Na^+/K^+ -АТФазы, гликирование внутриклеточных белков нервной ткани, снижение биосинтеза антиоксиданта глутатиона и повышение перекисного окисления липидов клеточных мембран, ухудшение кровоснабжения нервной ткани за счет микроангиопатии *vasa nervorum*, снижение концентрации тиамин в плазме и нервной клетке [5, 8, 10, 13]. Существуют различные клинические формы ДПН. Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия – самый часто встречающийся вариант ДПН, который выявляется более чем у 50% больных с СД 1 и 2 типа [5, 8–10]. Ведущими клиническими проявлениями диабетической полинейропатии являются

сенсорные, моторные и трофические расстройства. Типичные симптомы – ощущение бегания мурашек, жжения, онемения, боли в голенях и стопах, ночные судороги икроножных мышц. При неврологическом обследовании выявляются нарушение чувствительности по типу «носков» и «перчаток», ослабление и выпадение сухожильных рефлексов, снижение проприоцептивной чувствительности, двигательные расстройства. Снижение или полное отсутствие чувствительности в дистальных отделах конечностей может сочетаться с невропатическим болевым синдромом, в основе которого лежит поражение тонких сенсорных нервных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Невропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных, трудно поддающееся лечению.

Лечение пациентов с диабетической полинейропатией должно быть комплексным и включать три основных направления:

- достижение компенсации сахарного диабета;
- патогенетическая терапия, способствующая восстановлению пораженных нервов и улучшению проведения возбуждения в нервных клетках;
- симптоматическая терапия, направленная на уменьшение выраженности болевого синдрома.

Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Однако достижение нормогликемии не является единственным условием устранения клинических проявлений ДПН. Кроме того, даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений сахарного диабета. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно для купирования болевого синдрома. Становится очевидным, что патогенетическая терапия является чрезвычайно важным направлением в лечении

ДПН и во многом определяет прогноз развития заболевания в целом. На сегодняшний день значительное место в патогенетической терапии ДПН занимает применение нейротропных комплексов витаминов группы В. Применение указанных препаратов у больных с ДПН обусловлено следующими причинами. Во-первых, нейротропные комплексы положительно влияют на метаболизм нервной ткани. Во-вторых, существуют данные о способности витаминов группы В уменьшать выраженность болевого синдрома. Витамины группы В в высоких дозах обладают множеством метаболических эффектов.

Биологическое значение тиамин (витамина B_1) обусловлено действием его производного тиаминдифосфата (ТДФ), образующегося из тиамин и АТФ при участии фермента тиаминкиназы. ТДФ является коферментом ряда ферментов, играющих значительную роль в углеводном обмене. Тиамин в качестве кофермента ТДФ-зависимых дегидрогеназных комплексов цикла Кребса участвует в процессах окисления кетоки-

На сегодняшний день значительное место в патогенетической терапии ДПН занимает применение нейротропных комплексов витаминов группы В.

лот (альфа-кетоглutarовой и пировиноградной) и тем самым контролирует образование внутриклеточной энергии из глюкозы. С помощью ТДФ-зависимого фермента транскетолазы тиамин переключает метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь и позволяет создать резерв субстратов для биосинтеза нуклеиновых кислот, эффективно обеспечивая энергетические потребности организма и контролируя процессы утилизации глюкозы. Это



свойство тиамин имеет исключительно важное значение для пациентов с сахарным диабетом. В высоких концентрациях тиамин оказывает антиоксидантное действие посредством обмена глутатиона и уменьшает количество гликированных белков в крови, блокируя патологические процессы в нервных клетках. Нейротропное действие тиамин проявляется в усилении процессов регенерации нервной ткани и улучшения проведения нервного импульса.

Тиамин также участвует в аксональном транспорте и нервно-мышечной передаче в Н-холинорецепторах.

Физиологически активная форма пиридоксина (витамина В₆) – пиридоксальфосфат – обладает коферментным и метаболическим эффектами. Являясь коферментом более чем 100 ферментов, пиридоксальфосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует реакции декар-

нием на обмен нейромедиаторов (участвует в синтезе катехоламинов) [33].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в анаболических процессах путем активации синтеза фолиевой кислоты (нуклеиновый обмен). Активный метаболит В₁₂ метилкобаламин восстанавливает структуру миелиновой оболочки путем активации реакции трансметилирования, в результате которой синтезируется метионин – предшественник протенинов и фосфатидилхолина мембраны нервных клеток. Цианокобаламин также обладает выраженным анальгезирующим эффектом и уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

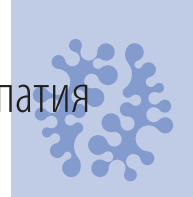
Наиболее целесообразным представляется комбинированное применение витаминов группы В, так как при совместном их введении возникает эффект синергизма, обеспечивающий усиление терапевтического действия тиамин, пиридоксина и цианокобаламина. В серии экспериментов показано, что применение комбинации тиамин, пиридоксина и цианокобаламина позволяет в значительной степени купировать болевой синдром. Использование же отдельных инъекций витаминов группы В имеет ряд ограничений. Во-первых, применение нескольких инъекций каждого витамина поочередно достаточно болезненно для больного, что снижает compliance лечения. Во-вторых, каждый компонент имеет определенный механизм воздействия на процесс восстановления функции нервных волокон и не может быть заменен на другой. В качестве примера инъекционного нейротропного комплекса можно привести Мильгамму® («Вёрваг Фарма», Германия). Препарат содержит терапевтические дозы витаминов группы В: по 100 мг тиамин и пиридоксина гидрохлорида, а также 1000 мг цианокобаламина. Мильгамма® удобна в применении благодаря небольшому объему ампул, а также содержанию в них анестетика лидокаина, присутствие

которого делает инъекции безболезненными.

В практике невролога и эндокринолога находят свое применение и пероральные формы нейротропных витаминов. В некоторых случаях терапию нейропатии начинают именно с них. Однако необходимо учитывать уровень биодоступности препарата (в частности, тиамин). Водорастворимый тиамин (тиамин гидрохлорид) в физиологических количествах всасывается путем активного натрийзависимого транспорта. При достижении значительных концентраций в кишечнике этот механизм истощается. При этом максимальная абсорбция тиамин составляет не более 10%. Таким образом, при пероральном применении тиамин в наиболее часто используемых дозировках 50–100 мг биодоступность составляет всего 4–6%. В качестве альтернативы можно применять липофильную форму витамина В₁ – бенфотиамин. Было установлено, что этот нейротропный препарат подвергается наиболее полной абсорбции в кишечнике, которая осуществляется путем пассивной диффузии – в 8–10 раз выше, чем у тиамин гидрохлорида [34]. Бенфотиамин длительно поддерживает высокие концентрации тиаминдифосфата (активного метаболита) в крови, что способствует более интенсивному накоплению препарата в тканях, поддерживает активность ферментных систем и нейтрализацию конечных продуктов гликирования. Высокая биодоступность бенфотиамин является предпосылкой достижения высокого уровня активного вещества в нервных клетках. Исследование токсичности бенфотиамин в дозах 100 мг/кг веса (на крысах) показало хорошую переносимость данного вещества и отсутствие достоверных различий по сравнению с контролем. При применении препарата в средних терапевтических дозах побочные эффекты отсутствовали. Использование бенфотиамин открыло новые перспективы в лечении

Наиболее целесообразным представляется комбинированное применение витаминов группы В, так как при совместном их введении возникает эффект синергизма, обеспечивающий усиление терапевтического действия тиамин, пиридоксина и цианокобаламина.

боксирования и трансаминирования аминокислот в нервной и других тканях, обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротоксичного аммиака, что приводит к оптимизации деятельности нервной системы. Пиридоксин также увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным фактором, участвующим в энергетических процессах и нервной деятельности. Анальгетическое действие В₆ обусловлено его влия-



нейропатии [1, 2, 4, 5, 8]. В многочисленных экспериментальных работах показано положительное влияние препарата на проявления нейропатии [11, 28]. Существуют данные, свидетельствующие об уменьшении пролиферации сосудов глазного дна и снижении микроальбуминурии [12].

Удачным примером сочетания терапевтических доз бенфотиамина и пиридоксина (по 100 мг) является драже Мильгамма композитум. Ряд клинических рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований также подтвердили высокую эффективность бенфотиамина и Мильгаммы композитум в лечении диабетической нейропатии [3, 8, 12, 25]. Наибольшее количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных лечению диабетической полинейропатии, относятся к применению стандартной схемы приема Мильгаммы композитум (по 3 драже в сутки). По данным различных авторов, у больных СД на фоне перорального применения Мильгаммы композитум уже в течение первой недели происходит уменьшение субъективных проявлений полинейропатии, а на протяжении всего периода лечения частота онемения и покалывания в нижних конечностях уменьшается с 50% до 7% [5, 10, 13]. Отмечены уменьшение интенсивности болей в нижних конечностях (по шкале McGill) на 30–50% через 3 недели приема драже Мильгаммы композитум и полное исчезновение болевого синдрома в 30–60% наблюдений через 6 недель лечения. Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев пациенты отказались от принимаемых ранее анальгетиков [2, 5, 8, 21]. В ряде клинических исследований результаты лечения оценивались не только по шкале неврологических нарушений, но и по изменению вибрационной чувствительности [17] или скорости проведения импульса по нерву (n. peroneus), при этом отмечалось достоверное улучшение по этим показателям по сравнению с кон-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Количество	32
Пол (м/ж)	13/19
Средний возраст (годы)	59,5 ± 3,1
СД 1 / СД 2	9/23
Длительность СД (годы)	10,9 ± 2,6
HbA1c, %	8,8 ± 1,45
Длительность нейропатии (годы)	5,9 ± 1,3
Индекс TSS	9,8 ± 1,2
Индекс NDS	10,1 ± 1,7

трольной группой. В плацебоконтролируемом исследовании BEDIP (BEnfotiamine in the treatment of Dabetic Polineuropathy) участвовали 40 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, осложненным полинейропатией. В течение 3 недель проводилось лечение бенфотиамином в дозе 400 мг в сутки или плацебо. Показатели нейропатии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. Было отмечено достоверное снижение количества баллов по шкале нейропатических нарушений. Достоверных изменений показателей вибрационной чувствительности отмечено не было [14, 15, 19]. Таким образом, данные об эффективности и безопасности позволяют рассматривать бенфотиамин наряду с препаратами тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты как препарат первой линии патогенетической терапии диабетической полинейропатии [27]. Курс терапии состоит из 10 ежедневных внутримышечных инъекций Мильгаммы®. Для усиления и пролонгирования терапевтического эффекта инъекций назначают поддерживающий курс Мильгаммы композитум. Стандартная продолжительность терапии составляет 6 недель, по 1 драже 3 раза в сутки. Во 2-м эндокринологическом отделении городской клинической

больницы № 67 было проведено открытое (неслепое) исследование оценки эффективности препаратов Мильгамма® и Мильгамма композитум при лечении диабетической нейропатии. В исследовании участвовали 32 пациента (13 мужчин, 19 женщин) с сахарным диабетом 1 и 2 типа, которым была назначена Мильгамма® по стандартной схеме:

Нейротропные комплексы витаминов группы В обладают не только симптоматической направленностью – оказывают анальгетическое действие (Мильгамма®), – но и улучшают функциональное состояние нерва за счет блокирования образования конечных продуктов гликирования (Мильгамма композитум).

инъекции № 10 внутримышечно, далее Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в сутки в течение 6 недель. Средний возраст больных составил 59,5 ± 3,1 года, стаж полинейропатии – 5,9 ± 1,3 года. Все пациенты имели хроническую дистальную диабетическую полинейропатию, индекс TSS

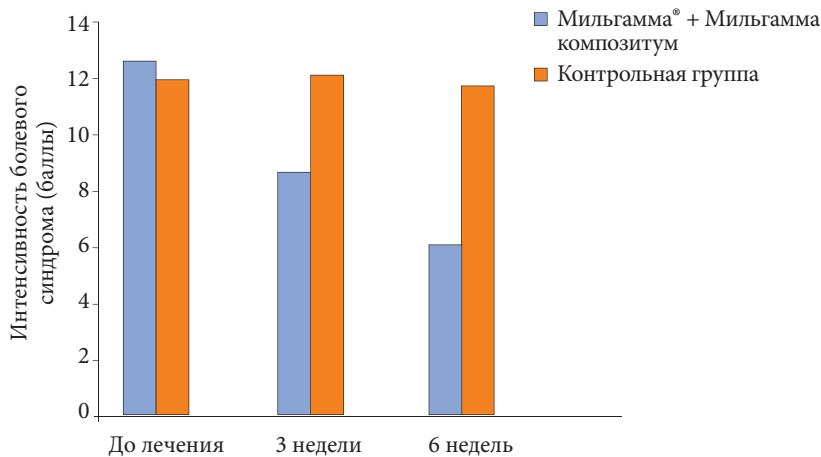


Рис. 1. Динамика болевого синдрома на фоне лечения препаратами Мильгамма® и Мильгамма композитум

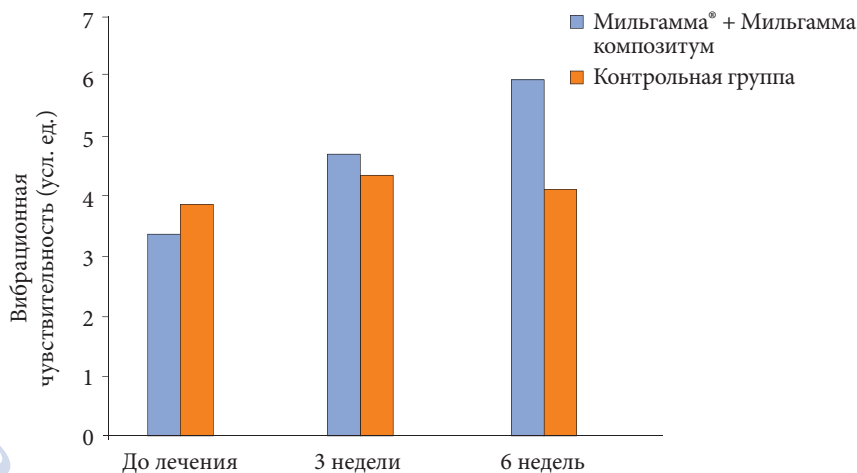


Рис. 2. Динамика показателей вибрационной чувствительности на фоне лечения препаратами Мильгамма® и Мильгамма композитум

(Total Symptoms Score) > 7,5, индекс NDS (Neuropathy Disability Score) > 5. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

У больных были исключены асимметричная форма полинейропатии и признаки макроангиопатии нижних конечностей. В течение трех месяцев до назначения Мильгаммы больные не принимали препараты для лечения диабетической полинейропатии. Контрольную группу составили 10 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с ДПН, не получавших в период исследования какого-либо лечения полинейропатии.

Обследование больных проводилось до назначения препарата Мильгамма® и через 3 и 6 недель непрерывной терапии. Интенсивность болевого синдрома определялась по модифицированной шкале McGill на обеих нижних конечностях и оценивалась в баллах от 0 до 20. Вибрационная чувствительность (ВЧ) определялась с помощью градуированного камертона Riedel Seifert на верхушке I пальца каждой ноги трехкратно, при этом учитывался средний показатель из трех.

У наблюдаемых больных парестезии и дизестезии отмечены в 93%

случаев; боли в нижних конечностях в покое – у 100% больных, и шкала болей до начала лечения у всех обследованных больных составила $12,3 \pm 0,26$. Вибрационная чувствительность была снижена у всех обследованных больных и составила в среднем $3,42 \pm 0,16$. Показатели уровня болевой и вибрационной чувствительности в контрольной группе не имели достоверных отличий от показателей в группе больных, принимавших в дальнейшем лечение Мильгаммой® и Мильгаммой композитум. За 6 недель наблюдения значительно уменьшилась выраженность болевого синдрома по сравнению с контрольной группой (рис. 1), составив по шкале болей $8,3 \pm 1,25$ через 3 недели и $6,0 \pm 0,85$ через 6 недель от начала лечения ($p < 0,001$).

На рисунке 2 представлена динамика вибрационной чувствительности, являющейся объективным показателем, характеризующим тяжесть поражения нервных волокон. За время наблюдения в течение 6 недель в группе больных, получавших лечение препаратами Мильгамма® и Мильгамма композитум, отмечено достоверное повышение порога вибрационной чувствительности ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Лечение хорошо переносилось больными, ни у одного из них не отмечалось нежелательных побочных явлений.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что последовательное назначение курсов Мильгамма® и Мильгамма композитум позволяет повысить эффективность коррекции периферических неврологических осложнений у пациентов с СД. Нейротропные комплексы витаминов группы В обладают не только симптоматической направленностью – оказывают анальгетическое действие (Мильгамма®), – но и улучшают функциональное состояние нерва за счет блокирования образования конечных продуктов гликирования (Мильгамма композитум). ❁

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



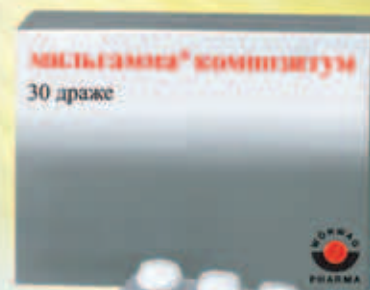
Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²





¹ ГОУ ВПО ТюмГМА,
кафедра госпитальной
терапии

² ГЛПУ ТО
«Эндокринологический
диспансер», г. Тюмень

Тиоктовая кислота: новый подход к лечению диабетической нефропатии

Д. м. н., проф. А.А. НЕЛАЕВА¹, к. м. н. Ю.В. ХАСАНОВА¹,
Н.П. ИВАНОВА²

Осложнения сахарного диабета (СД) остаются ключевой проблемой здравоохранения XXI века, поскольку являются наиболее частой причиной инвалидизации и летальности при СД. В течение нескольких десятилетий ученые продолжают изучать патогенез диабетических осложнений и разрабатывают лекарственные средства для их профилактики и лечения. Среди осложнений СД особое место занимает диабетическая нефропатия (ДН), которая является одной из главных причин терминальной хронической почечной недостаточности, требующей диализа или пересадки почки. Учитывая тот факт, что в Российской Федерации средняя частота ДН при СД 2 типа составляет 40,6% [6], лечение данного осложнения требует колоссальных материальных затрат.

Диабетическая нефропатия характеризуется наличием стойкой протеинурии (более 0,5 г/сут) в сочетании с диабетической ретинопатией и повышением артериального давления (АД) и приводит к снижению клубочковой фильтрации и развитию почечной недостаточности. Длительное время ДН течет бессимптомно и выявляется на поздних стадиях заболевания. В этой связи основными задачами врача являются своевременная диагностика ДН и проведение адекватного этиологического и патогенетического лечения.

Патогенез диабетической нефропатии

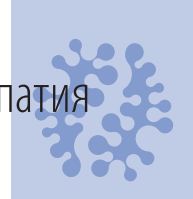
До сегодняшнего дня патогенез ДН остается не до конца изученным. В развитии ДН участвуют

как метаболические, так и сосудистые факторы. Согласно современным представлениям, в формировании осложнений СД ведущую роль играет блокада гексоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, в частности глюкозо-6-фосфата. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов гликирования белков (AGEs), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функций клеток. Причиной блокады обмена глюкозы является активизация специальных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК супероксиданион-радикалом. Та-

ким образом, ведущее значение в патогенезе осложнений СД имеет оксидативный стресс, который развивается вследствие образования большого числа свободных радикалов на фоне недостаточности собственной антиоксидантной системы организма [4].

При ДН наблюдается усиление синтеза мезангиальными клетками таких компонентов мезангия, как коллаген 4 типа, ламинин, фибронектин, накопление которых в почечных клубочках является важным механизмом формирования гломерулопатии. Кроме того, нарушение функции клеток клубочков приводит к количественным и качественным изменениям гликопротеинов и протеогликанов базальной мембраны клубочков.

Ведущим сосудистым фактором прогрессирования ДН является повышение системного артериального давления. Было также показано, что нарушение циркадного ритма АД (недостаточный уровень его физиологического снижения в ночные часы) является патофизиологической особенностью больных СД, имеющих альбуминурию и/или диабетическую автономную нейропатию. Оказалось, что по мере роста экскреции альбумина с мочой наблюдается ступенчатое повышение отношения ночного диастолического АД к дневному. Полученные данные могут свидетельствовать о роли диабетической автономной нейропатии в патогенезе диабетической



ческой нефропатии. Предполагается, что автономная нейропатия лежит в основе нарушения нормального циркадного ритма АД, а в условиях характерной для СД внутривисочечной вазодилатации повышение уровня АД в ночное время способствует усилению альбуминурии. Кроме того, было показано, что на ранней стадии ДН экскреция альбумина значительно коррелирует с показателями ночного АД: чем больше нарушения циркадного ритма, то есть чем менее выражено снижение АД в ночные часы, тем значительнее альбуминурия, даже если она остается в пределах нормального диапазона [8].

Клинические проявления диабетической нефропатии

Первым симптомом ДН является микроальбуминурия (МАУ). При МАУ диапазон экскреции альбумина с мочой составляет от 30 до 300 мг/сутки (или от 20 до 200 мкг/мин). Появление у больного сахарным диабетом постоянной МАУ свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5–7 лет) диабетической нефропатии. К факторам риска МАУ относятся: плохой гликемический контроль (HbA1c > 8,1%); начальный уровень альбуминурии; увеличение скорости клубочковой фильтрации; артериальная гипертензия; курение; генетическая предрасположенность [7].

В развитии ДН при СД 1 типа различают несколько клинических стадий (по С.Е. Mogensen):

1) *клубочковая гиперфильтрация и гипертрофия почек*: нормоальбуминурия (< 30 мг/сут), увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (> 140 мл/мин), увеличение почечного кровотока;

2) *стадия начальных структурных изменений ткани почек*: нормоальбуминурия (микроальбуминурия при физической нагрузке может быть единственным клиническим проявлением данной стадии), утолщение базальных мембран капилляров клубочков, расширение мезангия, сохраняется высокая СКФ;

3) *начальная стадия диабетической нефропатии (стадия микроальбуминурии)*: микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут), СКФ высокая или нормальная, нестойкое повышение АД;

4) *выраженная диабетическая нефропатия (стадия макроальбуминурии)*: микроальбуминурия сменяется макроальбуминурией (более 500 мг/сут), снижение СКФ (< 10 мл/мин), нефротический синдром;

5) *конечная стадия с развитием почечной недостаточности*: снижение СКФ (< 10 мл/мин), нефротический синдром, уремия [7].

Для более раннего выявления диабетической нефропатии у пациентов с СД рекомендуется проводить исследование мочи на наличие микроальбуминурии не реже 1 раза в год после 5 лет от начала заболевания (при дебюте СД после пубертатного периода). При выявлении микроальбуминурии необходимо исключить другие возможные причины протеинурии, такие как кратковременная гипергликемия, инфекции мочевыводящих путей, выраженная артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и резкое повышение температуры тела [7].

Лечение диабетической нефропатии

Оптимальный контроль уровня глюкозы в крови является ключевым фактором в предотвращении всех осложнений СД, в том числе и ДН. Показано, что интенсивная терапия сахароснижающими препаратами приводит к снижению риска развития микроальбуминурии на 39% [7].

Следующим мероприятием, препятствующим прогрессированию ДН, является контроль АД. Считается, что ключевым фактором прогрессирования ДН является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Назначение ингибиторов АПФ замедляет падение клубочковой фильтрации у пациентов с СД [9]. Именно поэтому ингибиторы АПФ являются препаратами выбора при ДН.

При повышении уровня общего холестерина более 6,5 ммоль/л (норма до 5,2 ммоль/л) и триглицеридов в крови более 2,2 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л) рекомендуется назначение гиполипидемических лекарственных средств. Наряду с этим применяют препараты, которые способствуют улучшению функции клеток эндотелия, снижают гиперфильтрацию и уменьшают влияние других факторов прогрессирования ДН. Учитывая патогенетические механизмы развития ДН, в лечении пациентов используют антиоксиданты, которые уменьшают выра-

Тиоктовая кислота — средство с плохой растворимостью. В отличие от генериков тиоктовой кислоты, которые до сих пор создаются с применением старых технологий, не предусматривающих форм таблетированных препаратов быстрого высвобождения (БВ), Тиоктацид БВ — специальная пероральная форма тиоктовой кислоты, которая обладает максимальной биодоступностью. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 30 минут после приема, то есть быстрее по сравнению с другими препаратами тиоктовой кислоты. Именно поэтому полученные результаты в отношении эффективности Тиоктацида БВ не могут быть экстраполированы на другие лекарственные формы тиоктовой кислоты [12].

женность оксидативного стресса, снижая содержание свободных радикалов в плазме крови и цитоплазме клеток, улучшают реологические свойства крови и нормализуют эндотелий-зависимые реакции сосудистой стенки.



Одним из таких препаратов является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. Это уникальный препарат, который воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза при формировании осложнений СД. Альфа-липоевая кислота (АЛК) является мощным естественным жирорастворимым антиоксидантом. Ее способность нейтрализовать свободные радикалы многократно подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что введение АЛК предотвращает повреждение ДНК синглетным кислородом путем увеличения концентрации глутатиона, а также генерацией других антиоксидантов – аскорбата и витамина Е; способствует улучшению нарушенного эндонев-

Тиоктацид Т 600 мг – инъекционная форма – трометамоловая соль тиоктовой кислоты снижает побочные действия инфузии [13].

рального кровотока, снижению концентрации продуктов перекисного окисления, улучшению функции эндотелия и восстановлению NO-зависимой вазодилатации, ингибирует активность универсального фактора транскрипции Nf-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; повышает хелатирующий эффект многих микроэлементов, участвующих в метаболизме нервного волокна; приводит к снижению скорости гликозилирования белков эндотелия, улучшению эндоневральной перфузии и снижению ишемии нервных волокон [1, 4].

Одним из препаратов тиоктовой кислоты является оригинальный препарат Тиоктацид (производство компании «МЕДА Фармасьютикалс Швейцария ГмбХ»). Высо-

кая эффективность и хорошая переносимость Тиоктацида при диабетической полинейропатии (ДПН) уже давно подтверждены многими клиническими рандомизированными плацебоконтролируемыми исследованиями. Исследование ALADIN-1 (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) стало первым двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием, подтвердившим эффективность назначения Тиоктацида у пациентов с диабетической полинейропатией. Произвольно разделенные на четыре группы, пациенты получали 100 мг, 600 мг или 1200 мг Thiocastid® Т или плацебо в виде ежедневных 30-минутных инфузий 5 дней в неделю в течение 3 недель. Интенсивность и частота невропатических симптомов, таких как боли, жжение, парестезии и онемение, оценивались с помощью шкалы невропатических симптомов TSS (Total Symptom Score). По результатам исследования ALADIN-1, доза 600 мг была признана оптимальной по соотношению польза/риск: частота побочных эффектов соответствовала уровню плацебо, а эффективность практически соответствовала дозе 1200 мг. Однако при более высокой дозе чаще наблюдались такие нежелательные реакции, как тошнота, рвота и головные боли. По результатам исследования SYDNEY-1 (Symptomatic Diabetic Neuropathy Trial), у пациентов с диабетической полинейропатией, получавших Тиоктацид внутривенно, отмечалось не только достоверное уменьшение выраженности невропатических симптомов (боли, онемение, жжение и парестезии), но и снижение чувствительных и двигательных симптомов по результатам неврологического осмотра [4, 10, 11].

Эффективность Тиоктацида при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в уменьшении выраженности неврологических проявлений была изучена (с проведением фармакоэкономического анализа) Е.И. Чукановой. ДЭ отмечается у 60–70% больных СД, существенно

ограничивая жизнедеятельность и негативно влияя на качество жизни пациентов [3]. Результаты исследования показали, что терапия Тиоктацидом предпочтительна с экономической точки зрения по сравнению с лечением пациентов контрольной группы, получавших гипотензивную и антитромботическую терапию, что связано с высокой эффективностью терапии Тиоктацидом в снижении риска возникновения транзиторных ишемических атак, инсультов и прогрессирования ДЭ [5].

Сравнительное исследование эффективности стандартного лечения и Тиоктацида у больных СД 1 типа с микроальбуминурией

Исходя из свойств АЛК и полученных результатов ее применения при ДПН и ДЭ, мы решили изучить влияние АЛК на различные процессы, наблюдаемые при прогрессировании ДН.

Были сформулированы следующие цели исследования: 1) выявление клинико-патогенетического значения изменения уровня метаболитов оксида азота в мембранах тромбоцитов и активности фермента ксантиноксидазы (КСО) в сыворотке крови у больных СД 1 типа и ДН на стадии микроальбуминурии; 2) выявление взаимосвязи оксидативного стресса в тромбоцитах с изменением их коагулоактивности; 3) выявление возможного влияния АЛК на изучаемые процессы.

Нами были обследованы 60 больных СД 1 типа с микроальбуминурией, из них основная группа (30 больных) получала стандартное лечение (гипогликемическая терапия, ингибиторы АПФ) и АЛК (Тиоктацид, «МЕДА Фармасьютикалс Швейцария ГмбХ»). Тиоктацид вводили внутривенно капельно в дозе 600 мг в 200 мл физиологического раствора через 2 часа после завтрака в течение 10 дней, только в рабочие дни. В выходные дни больные получали Тиоктацид в таблетках в дозе 600 мг за 30 минут до еды. После окончания внутривенных инфузий паци-



енты получали препарат в таблетках в дозе 600 мг 1 раз в день утром до еды в течение 30 дней. Группу сравнения составили 30 больных СД 1 типа с микроальбуминурией и аналогичными группе сравнения клиническими показателями, получавших только стандартное лечение инсулином и ингибиторами АПФ.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности СД и суточной потребности в инсулине.

Материалы и методы. Для оценки компенсации СД наряду с общепринятыми тестами проводилось определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) (анализатор NусoCard, ридер 11). Количественная оценка уровня МАУ определялась методом твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа (аппарат NусoCard, ридер 11). Для оценки тромбоцитарного звена гемостаза использовали фотометрический метод (лазерный агрегометр «Биола»), оценивая динамику изменений светопропускания плазмы (Born, 1962; O'Brien, 1962) и динамику изменения размеров агрегатов (З.А. Габбасов и др., 1989). Число тромбоцитов определяли по методу З.А. Габбасова. Как индуктор агрегации применяли АДФ в концентрации 105 мкМ. В качестве индуктора для определения фактора Виллебранда использовали ристомидин в разведении 15 мг и 0,5 мл растворителя («Технология-Стандарт», г. Барнаул). Для оценки коагуляционного гемостаза использовали активированное время рекальцификации (АВР), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), антитромбиновая активность (АА). Исследование конечного этапа свертывания крови и фибринолитическое звено системы гемостаза изучались по уровню фибриногена в плазме (В.П. Балуда, 1980) с использованием реактивов («Технология-Стандарт», г. Барнаул) на полуавтомате «Тромбостат-2». Тромбоциты для определения содержания NO₂ выделяли по методу К.В. Чурина и соавт.

Таблица 1. Динамика углеводного обмена у больных СД 1 типа с ДН на стадии микроальбуминурии на фоне лечения Тиоктацидом

Показатели	Больные СД 1 типа с микроальбуминурией (n = 60)			
	стандартная терапия, n = 30		терапия Тиоктацидом, n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
HbA1c, %	7,5 ± 0,1	7,3 ± 0,1	7,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2*
МАУ, мг/л	48,6 ± 2,7	43,6 ± 2,6	51,6 ± 2,9	38,5 ± 1,9*
Гликемия натощак, ммоль/л	6,5 ± 0,1	6,3 ± 0,1	6,5 ± 0,1	5,6 ± 0,1*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л (2 ч после еды)	8,9 ± 0,2	7,9 ± 0,2*	8,8 ± 0,1	7,1 ± 0,2*

* Достоверность различий (p < 0,05) до и после лечения.

(1996) с использованием среды, содержащей сывороточный альбумин. Ввиду того, что прямое измерение содержания NO фактически невозможно из-за быстрой конверсии данного радикала в нитраты и нитриты под действием активного O₂, продукцию NO оценивали косвенным методом по содержанию нитритов (NO₂) во взвеси тромбоцитов, выделенную из 5 мл цельной крови, взятой с гепарином, с помощью реактива Грисса – по методу В.Б. Карпюка (2000). Результаты выражали в нмоль/мл. Определение активности фермента ксантинооксидазы (КСО), обладающего выраженным прооксидантным действием, выполняли по методу М. Дьячиной и соавт. (1973). Расчет активности КСО производили по отношению к содержанию общего белка плазмы. Активность фермента в плазме крови выражали в нмоль/л/мин. Полученные данные подвергли математической обработке методом вариационной статистики. Достоверность выявляемых различий определяли по методу Фишера – Стьюдента, за достоверные принимали различия при значениях p < 0,05.

Известно, что одновременное назначение Тиоктацида и инсулина, а также пероральных гипогликемических препаратов усиливает

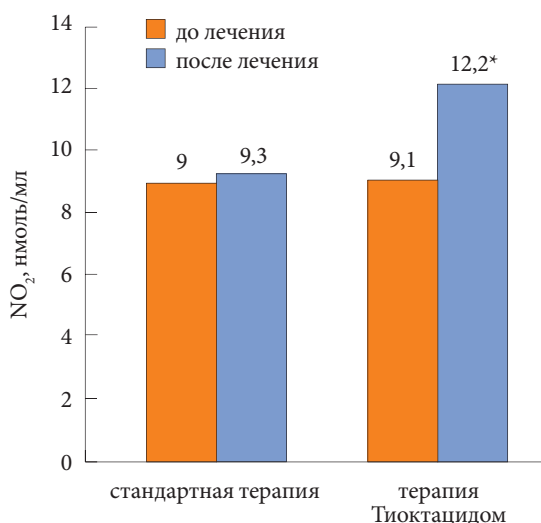
гипогликемическое действие последних, что в некоторых случаях требует коррекции сахароснижающей терапии. На фоне внутривенного введения Тиоктацида гипогликемический эффект наблюдался и в исследованной нами группе (табл. 1).

Как следует из данных таблицы 1, у больных СД 1 типа с МАУ на фоне терапии Тиоктацидом отмечена не только достоверная тенденция к снижению содержания HbA1c, уровня базальной и постпрандиальной гликемии, но и снижение показателя МАУ. Из полученных данных видно, что применение Тиоктацида оказывает положительное влияние на состояние углеводного обмена в обследуемой группе. Нарушения функции сосудистого эндотелия связаны с изменением содержания эндотелинов, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и оксида азота (NO). Мы проанализировали динамику уровня NO₂ у пациентов с СД 1 типа с МАУ на фоне назначения Тиоктацида в тромбоцитах – клетках, активно участвующих в системе гемостаза и играющих ведущую роль в развитии сосудистых осложнений у больных СД (рис. 1).

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, у пациентов с СД 1 типа с МАУ на фоне терапии

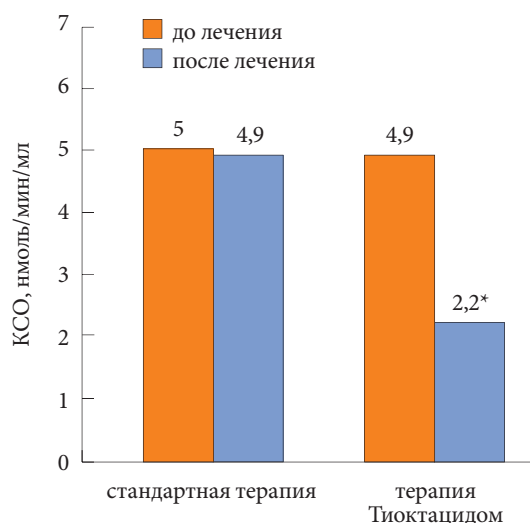


Осложнения сахарного диабета



* Достоверность различий ($p < 0,05$) до и после лечения.

Рис. 1. Динамика показателя уровня NO₂ у пациентов с СД 1 типа с микроальбуминурией при стандартном лечении и лечении Тиоктацидом



* Достоверность различий ($p < 0,05$) до и после лечения.

Рис. 2. Динамика активности фермента КСО у больных СД 1 типа с микроальбуминурией при стандартном лечении и лечении Тиоктацидом

Тиоктацидом имело место достоверное повышение уровня NO₂ в клеточных мембранах тромбоцитов по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Таким образом, применение Тиоктацида при ДН благоприятно влияет на эндотелий сосудов, так как считается, что наиболее ранние нарушения эндотелиальной функции связаны преимущественно со снижением синтеза, высвобождения и/или эффектов NO. Ксантиноксидаза (КСО) рассматривается как один из наиболее важных ферментов, являющихся главной системой генерирования активных форм кислорода. Установлено, что индукция активности КСО протекает во всех слу-

чаях одновременно с индукцией активности синтазы NO. При сравнении влияния Тиоктацида на активность фермента КСО у пациентов с СД 1 типа и МАУ показано, что активность фермента КСО достоверно уменьшается в группе, получавшей Тиоктацид, по сравнению с группой сравнения (рис. 2), что еще раз свидетельствует о положительном влиянии антиоксиданта Тиоктацида на состояние тромбоцитов и целесообразности применения данного препарата в лечении ранних стадий ДН. Положительный эффект назначения Тиоктацида мы наблюдали и при исследовании функциональной способности тромбоцитов

у пациентов с СД 1 типа с ДН на стадии МАУ. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о заметном влиянии препарата на тромбоцитарный компонент гемостаза. На фоне увеличения общего количества тромбоцитов у пациентов с СД 1 типа с МАУ при назначении Тиоктацида достоверно повышается АДФ-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов, что свидетельствует об улучшении функциональной способности данных клеток крови. Другими словами, тромбоциты у пациентов с СД 1 типа с ДН на стадии микроальбуминурии в силу метаболических нарушений функционально истощаются и не могут адекватно реагировать на индукцию АДФ, в то время как применение Тиоктацида уменьшает данные нарушения и восстанавливает функциональную активность клеток. Наряду с этим применение Тиоктацида оказывает более выраженное влияние на агрегационную активность тромбоцитов, чем традиционная терапия (табл. 3). Как видно из данных таблицы 3, у больных СД 1 типа с ДН на стадии микроальбуминурии наблюдается достоверная тенденция к увеличению времени достижения макси-

Таблица 2. Динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с СД 1 типа с микроальбуминурией на фоне терапии Тиоктацидом

Показатели	Больные СД 1 типа с микроальбуминурией (n = 60)			
	стандартная терапия, n = 30		терапия Тиоктацидом, n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество тромбоцитов	283,5 ± 6,4	288,5 ± 6,5	276,6 ± 6,5	298,0 ± 8,1*
Максимальная агрегация, %	50,1 ± 3,5	51,6 ± 1,5	49,8 ± 3,4	71,6 ± 4,5*

* Достоверность различий ($p < 0,05$) до и после лечения.

Тиоктацид®



Единственное патогенетическое средство
в лечении диабетической полиневропатии



Уникальный по эффективности и безопасности
оригинальный препарат α -липоевой кислоты:

- быстро купирует все основные невропатические симптомы, улучшает невропатический дефицит;
- Тиоктацид® БВ – единственная лекарственная форма α -липоевой кислоты, у которой отсутствуют выраженные колебания концентрации в плазме крови;
- Тиоктацид® показал эффективность и безопасность в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях¹.

¹ MMW Special No.223 with Copyright Urban @ Vogel GmbH, Munchen, Germany, 2008

Представительство ООО «Меда Фармасьютикалс Швейцария Гмбх»
125167, г. Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2
Тел.: +7 (495) 748-51-93, факс: +7 (495) 748-51-94
www.medapharma.ru
www.itb-thioctacid.ru

МЕДА



Осложнения сахарного диабета

Таблица 3. Характеристика агрегатограмм у пациентов с СД 1 типа с микроальбуминурией на фоне терапии Тиоктацидом

Показатели	Больные СД 1 типа с микроальбуминурией (n = 60)			
	стандартная терапия, n = 30		терапия Тиоктацидом, n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Максимальное значение величины тромбоцита, мкм	5,0 ± 0,3	5,6 ± 0,2*	5,0 ± 0,2	6,4 ± 0,3*
Время достижения максимальной величины тромбоцитов, с	74,0 ± 3,0	73,8 ± 2,7	74,0 ± 2,8	68,5 ± 0,2*
Время достижения максимальной агрегации, с	37,9 ± 1,6	37,8 ± 2,2*	37,9 ± 1,2	42,8 ± 2,4*
Спонтанная агрегация, %	7,8 ± 1,5	7,7 ± 1,4	7,8 ± 1,4	5,9 ± 0,3*
Фактор Виллебранда, %	144,6 ± 0,5	143,6 ± 0,5	144,5 ± 0,4	120,3 ± 1,5*

* Достоверность различий (p < 0,05) до и после лечения.

Таблица 4. Динамика гемокоагуляционных показателей у пациентов с СД 1 типа с микроальбуминурией на фоне терапии Тиоктацидом

Показатели	Больные СД 1 типа с микроальбуминурией (n = 60)			
	стандартная терапия, n = 30		терапия Тиоктацидом, n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Фибриноген, г/л	4,1 ± 0,9	4,0 ± 0,7	4,1 ± 0,5	3,8 ± 0,2
АВР, с	103,5 ± 1,2	100,3 ± 2,3	103,4 ± 1,2	90,1 ± 0,8*
АЧТВ, с	82,4 ± 0,9	80,2 ± 1,2*	82,3 ± 0,7	68,0 ± 1,2*
АА, %	142,0 ± 1,8	143,1 ± 0,6	142,0 ± 1,6	115,0 ± 1,2*

* Достоверность различий (p < 0,05) до и после лечения.

мальной агрегации. В то же время отмечается тенденция к снижению спонтанной агрегации и показателя фактора Виллебранда. Максимальное значение величины тромбоцитов достоверно растет, а время ее достижения сокращается. Таким образом, можно предположить, что ускорение начального этапа агрегации происходит при появлении сосудистых осложнений (ДН) у больных СД 1 типа и замедляется на фоне применения антиоксидантов, в частности Тиоктацида.

У пациентов с СД 1 типа с МАУ на фоне терапии Тиоктацидом также достоверно ограничиваются гемокоагуляционные сдвиги: уменьшается антитромбиновая активность (АА), сокращается активированное время рекальцификации (АВР) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), то есть ослабляются сдвиги, которые сопровождают СД (табл. 4).

У пациентов с СД 1 типа установлено снижение в мембранах тромбоцитов метаболитов NO при

одновременном увеличении содержания в плазме фермента ксантиноксидазы, что может свидетельствовать о наличии оксидативного стресса у данных пациентов. Изменение содержания метаболитов NO в мембранах тромбоцитов приводит к изменению агрегационной способности тромбоцитов, что играет важную роль в формировании и прогрессировании сосудистых осложнений. СД 1 типа характеризуется изменениями тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза, что проявляется нарушением агрегационной функции тромбоцитов, формированием хронического внутрисосудистого свертывания крови, последнее предопределяет появление и прогрессирование ангиопатий. Таким образом, препарат Тиоктацид наряду с антиоксидантным действием обладает влиянием на тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз.

Как уже говорилось, определенный вклад в развитие микроальбуминурии вносит автономная диабетическая нейропатия. В исследовании DECAN было показано, что назначение Тиоктацида в дозе 800 мг/сут внутрь приводило к достоверному уменьшению вариабельности сердечного ритма [2], то есть уменьшение симптомов автономной нейропатии с помощью препарата Тиоктацид приводит к уменьшению риска развития микроальбуминурии. Таким образом, полученные в исследованиях результаты свидетельствуют о целесообразности использования препарата Тиоктацид для профилактики и лечения диабетической нефропатии у больных СД 1 типа. Тиоктацид может быть рекомендован в составе комплексных лечебных мероприятий больным СД 1 типа с ДН на стадии микроальбуминурии как дополнительное средство для восстановления активности антиоксидантных ферментов, функциональной активности тромбоцитов и ограничения тромбоцитарно-коагуляционных сдвигов в мембранах тромбоцитов. ☺

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

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2011»



23–24 ноября 2011 года, Москва

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

Вопросы для обсуждения

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

ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

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

Телефон для справок: (495)414-62-70,

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

www.cardioweb.ru

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

Тезисы для публикации принимаются с 1 мая 2011 г. до 1 октября 2011 г. Тезисы представляются на русском языке. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru. Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут! Публикация тезисов – бесплатно.



Йододефицитные заболевания: пути решения проблемы



Наша страна практически целиком находится в зоне йодного дефицита разной степени выраженности. По данным экспертов, более 50 млн россиян страдают различными расстройствами, связанными с дефицитом йода. Значительная часть данных расстройств связана с недостаточностью йода в питании. Между тем Россия входит в число немногих стран, где до сих пор не решена проблема йододефицита. Какие законодательные препоны мешают внедрению массового йодирования соли в России? Что препятствует адекватному восприятию йодированной соли как ключевого средства профилактики заболеваний щитовидной железы, связанных с дефицитом йода? Эти и другие вопросы были в центре обсуждения участников круглого стола, состоявшегося под эгидой ЮНИСЕФ в России 26 апреля 2011 г. и приуроченного к первой глобальной министерской конференции по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям в Москве.

По мнению участников круглого стола, принятие оперативных мер для внедрения йодированной соли как основного доступного средства профилактики йододефицитных заболеваний сегодня как никогда актуально. Согласно оценке специалистов, 75% населения страны испытывают дефицит йода разной степени выраженности. Ежегодно к специализированной эндокринологической помощи прибегают более 1,5 млн взрослых и порядка 650 тыс. детей с заболеваниями щитовидной железы. «Проблема йодного дефицита связана с благополучием общества. И она имеет простое решение – достаточно потреблять ежедневно 5 мг йодированной соли», – отметила Фа-



Круглый стол «Вся правда о йодированной соли»

тима ДЖАТДОЕВА (зав. лабораторией гигиенического обучения профессиональных групп населения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. м. н.).



Фатима Джатдоева

Дефицит йода в питании признан основной причиной снижения интеллекта детей на 10–13%, что можно предотвратить путем обязательного йодирования пищевой поваренной соли. Эта профилактическая мера была расценена Всемирной организацией здравоохранения, ЮНИСЕФ и Международным советом по контролю за йододефицитными заболеваниями как наиболее оптимальный, безопасный и экономичный метод профилактики йодного дефицита, укрепления здоровья и благополучия будущих поколений. «Сегодня в мире уделяется огромное внимание проблемам неинфекционных заболеваний и здоровому образу жизни. Во всем мире ЮНИСЕФ содействует предотвращению йододефицита, осознавая, что от этого зависит полноценное развитие детей и интеллектуальное будущее каждой конкретной страны. Так, за последнее десятилетие полностью решили проблему йододефицита страны Юго-Восточной Европы и почти все государства бывшего СССР. Мы очень надеемся, что Россия, как страна, взявшая

курс на развитие и модернизацию, государственная политика которой повернулась лицом к детям, не останется в стороне», – подчеркнул Бертран БЕЙНВЕЛЬ (представитель ЮНИСЕФ в Российской Федерации). Из 18 стран, в которых был принят закон о всеобщем йодировании соли, в 9 странах к концу 2010 г. было достигнуто полное обеспечение питания населения йодом. Успешно реализовали программу йодной профилактики Дания, Сербия, Нидерланды, Республика Беларусь и Республика Казахстан. В большинстве стран Центральной и Восточной Европы и СНГ к началу 2010 г. йодированная соль использовалась в 85% домохозяйств.

В нашей стране в 1999 г. Правительством РФ было принято Постановление № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода». Однако, как заметил Дмитрий ЯНИН (председатель правления Конфедерации



Бертран Бейнвель

обществ потребителей (КонфОП)), основываясь на данных мониторинга Эндокринологического научного центра Минздрава России (проводилось в 2001–2008 гг.), в России в среднем не более 30% домохозяйств используют йодированную соль. При этом в 7 из 17 обследованных регионов йодирован-

ную соль использовали менее 10% домохозяйств.

Как отмечают специалисты, люди не задумываются о том, что дефицит йода может стать причиной



Дмитрий Янин

серьезных заболеваний. «Странно, но многие в России считают, что дефицит йода не способен сильно повлиять на здоровье. А это совсем не так. Даже небольшой дефицит йода в питании может приводить к бессимптомным нарушениям функции щитовидной железы и снижению продукции ее гормонов. Однако пока потребление йода в стране в 3 раза меньше суточной нормы», – уточнила профессор Е.А. ТРОШИНА (зав. терапевтическим отделением ФГУ ЭНЦ МЗиСР РФ, д. м. н.).

Среди населения бытуют различные мифы о йододефиците и йодированной соли. Например, россияне убеждены в том, что йодированная соль гораздо дороже обычной и к тому же небезопасна – если потреблять ее постоянно, то можно получить переизбыток йода. «Очень важно доводить до потребителей достоверную информацию о пользе йодированной соли, о том, что ее можно и нужно использовать для приготовления пищи, причем это совершенно безопасно. Чтобы получить переизбыток йода, нужно

Эндокринология



Вклад ЮНИСЕФ в профилактику неинфекционных заболеваний в России и мире

Эндокринология

ежедневно употреблять в пищу около 50 граммов йодированной соли, а это физически невозможно. Кроме того, разница в цене между обычной и йодированной солью составляет не более 10%, то есть меньше 1 рубля за килограмм. Другое дело, что многие магазины стремятся больше заработать, предлагая йодированную соль в заведомо более дорогой упаковке. В этой связи сейчас крайне важно обеспечить наличие доступной йодированной соли в каждом продуктовом магазине», – пояснил Дмитрий Янин.



Борис Апанасенко

По словам Бориса АПАНАСЕНКО (эксперт Всемирного альянса по улучшению питания (GAIN), экс-председатель Ассоциации производителей соли РФ), сегодня соляная промышленность России, Белоруссии, Украины готова выпускать йодированную соль в том объеме, который нужен потребителю, никаких значительных дополнительных затрат это не требует. «Кроме того, современная йодированная соль стабильна и не требует особых мер хранения. Ранее для производства соли применяли йодид калия, но в соответствии с ГОСТом 2000 г. уже более 10 лет при производстве йодированной соли используют более стабильный йодат калия», – констатировал он.

Еще одним распространенным заблуждением является следующее: йодированную соль бесполезно использовать в хлебопечении, так как при нагревании йод исчезает и в конечном итоге в выпечке не остается ничего полезного. Но опыт зарубежных стран опровергает данный миф: не зря же для массового производства хлеба именно такую соль используют в Нидерландах, Германии, Дании, Швейцарии, Швеции, Сербии, Болгарии, Румынии, Австралии и других странах. Свои доводы привела Марина КОСТЮЧЕНКО (заместитель директора по научной работе НИИ хлебопекарной промышленности): «Исследования, проведенные Московским государственным университетом технологий и управления совместно с НИИ питания РАМН, показали, что при использовании йодированной соли для обогащения хлебобулочных изделий йодом до 80% йода сохраняется в хлебе. Что касается йодата калия, используемого для йодирования соли, то он издавна используется в хлебопечении для улучшения качества хлеба и хорошо сохраняется как в технологическом растворе соли, так и в готовом хлебе».

По мнению профессора Г.А. ГЕРАСИМОВА (региональный координатор по странам Восточной Европы и Центральной Азии Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями, консультант ЮНИСЕФ, д. м. н.), действующая в России нормативная база на практике устанавливает добровольную модель профилактики йододефицитных нарушений. Принято считать, что обязательная модель профилактики йодного дефицита путем всеобщего йодирования соли в России возможна только через реализацию федерального законодательства. «Решить проблему йододефицита можно лишь на государственном уровне, законодательно закрепив повсеместное использование йодированной соли и ограничение оборота не-



Марина Костюченко

йодированной», – подчеркнул он. Завершая обсуждение, участники круглого стола пришли к единодушному мнению, что к мерам по улучшению здоровья населения, которые можно предпринять быстро и без существенных затрат со стороны бюджетов всех уровней,



относится и устранение йододефицитных нарушений путем всеобщего и обязательного йодирования соли. Залогом эффективности мер является как огромный положительный опыт, унаследованный с советских времен, так и большой международный опыт, накопленный в последние два десятилетия.

Подготовила С. Евстафьева



VI Московская городская конференция эндокринологов
«Фармакотерапия в эндокринологии»

Актуальные возможности в лечении акромегалии



Несмотря на очевидный прогресс в совершенствовании медицинской помощи, лечение акромегалии остается сложной задачей. Об эффективных алгоритмах лечения больных с акромегалией шла речь на секционном заседании, посвященном мультидисциплинарным подходам в терапии заболевания, проходившем в рамках VI Московской конференции эндокринологов.

Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное длительным воздействием на организм повышенной концентрации соматотропного гормона (СТГ). Клиническими проявлениями акромегалии являются диспропорциональный периостальный рост костей, увеличение размеров мягких тканей и внутренних органов, развитие сочетанных системных и обменных нарушений. По данным, представленным модератором засе-

дания, главным эндокринологом Москвы М.Б. АНЦИФЕРОВЫМ (главный врач Эндокринологического диспансера, заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор), в Москве на диспансерном учете состоит 296 больных акромегалией. 196 человек (77%) получают медикаментозную терапию, в большинстве своем – аналогами соматостатина (71%), 61 пациент (23%) – только хирургическое лечение и лучевую терапию. «Мы используем медикаментозное лечение в среднем в течение 4 лет.

На фоне этого мы достигаем достаточно хорошего результата: клиническое улучшение наблюдается у 92% пациентов, стабилизация роста опухоли – у 93% больных. То есть те средства, которые мы расходуем на лечение данной категории больных, себя оправдывают», – подчеркнул Михаил Борисович Анциферов. Целями лечения акромегалии являются уменьшение клинических проявлений заболевания, прекращение роста опухоли гипофиза и достижение



М.Б. Анциферов

нормальных уровней биохимических маркеров заболевания, от которых зависит отдаленный прогноз. Современное лечение больных акромегалией включает хирургическое вмешательство (в большинстве случаев трансфеноидальную аденомэктомию) и медикаментозную терапию (с использованием протонного пучка, гамма-излучения или гамма-ножа). По словам доктора медицинских наук Л.Я. РОЖИНСКОЙ (ФГУ «Эндокринологический научный центр» МЗиСР РФ), каждый метод в отдельности не позволяет достичь ремиссии заболевания у большинства больных, что требует сочетания нескольких видов терапии. Трансфеноидальная аденомэктомия остается методом выбора при лечении акромегалии. Успешная операция приводит к быстрому снижению уровня гормона роста и в ряде случаев – к излечению заболевания. «Экстренное хирургическое вмешательство необходимо при прогрессирующих нарушениях зрения. Однако у 40–60% больных из-за большого размера и инвазивного роста опухоли радикальное удаление соматотропины невозможно и необходима дополнительная терапия», – отметила Людмила Яковлевна Рожинская. Среди возможных методов дополнительной терапии могут

обсуждаться повторное оперативное вмешательство, лучевая или медикаментозная терапия. Однако повторная операция сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений, результат лучевой терапии отсрочен во времени и осложняется развитием гипопитуитаризма.

«В настоящее время медикаментозная терапия акромегалии широко используется у тех больных, у которых хирургическое лечение не позволило достичь стойкой ремиссии. Кроме того, возможно применение консервативного лечения в качестве терапии первой линии у больных, которые отказываются от хирургического вмешательства или находятся в тяжелом состоянии, что делает



Л.Я. Рожинская

проведение операции невозможным», – констатировала докладчик. По мнению Л.Я. Рожинской, аналоги соматостатина являются препаратами выбора для большинства пациентов благодаря высокой эффективности: их применение позволяет остановить рост опухоли у большинства больных и значительно снизить уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1. Агонисты дофамина, хотя и имеют такие преимущества, как пероральный путь введения и относительно низкая стои-

мость, используются значительно реже.

Согласно международному консенсусу, консервативное лечение акромегалии все еще остается второй линией терапии после хирургического вмешательства. Однако известно, что предоперационное лечение аналогами соматостатина может улучшать исход трансфеноидальной аденомэктомии, в частности, в случае макроаденом. Чувствительность пациентов к терапии аналогами соматостатина зависит от наличия в опухолевых клетках соматостатиновых рецепторов 2-го подтипа. В настоящее время исследуются новые аналоги соматостатина, имеющие сродство с другими подтипами соматостатиновых рецепторов. Кроме того, новым в лечении акромегалии является разработка химерных молекул, воздействующих как на соматостатиновые, так и на дофаминовые рецепторы.

В.С. ПРОНИН (зам. директора клиники эндокринологии, доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заслуженный врач РФ, к. м. н.) в своем выступлении сделал акцент на основных слабых местах успешного лечения акромегалии. На сегодняшний день акромегалия остается одной из актуальных проблем практического здравоохранения. Это обусловлено запоздалой диагностикой заболевания, распространенностью макроаденом гипофиза с признаками интраселлярной и интракраниальной компрессии, разнообразием клинико-морфологических вариантов опухолевого развития, наличием выраженных и, как правило, необратимых системных и обменных нарушений. Эти обстоятельства обуславливают необходимость комбинированного лечения с использованием наиболее эффективных способов с целью скорейшего достижения клинико-биохимической ремиссии. «При выборе лечебной стра-



«Фармакотерапия в эндокринологии»

тегии необходимо учитывать возрастную-половые особенности клинического течения, особенности рецепторной архитектуры опухолевых клеток, выраженность осложнений, перспективы хирургического вмешательства, изначальную чувствительность к первичной и вторичной медикаментозной терапии», – уточнил докладчик.

Среди фармакологических средств, активно используемых в лечении акромегалии, особое место, по мнению В.С. Пронина, занимают аналоги соматостатина, обладающие выраженным антисекреторным и антипролиферативным действием. К сожалению, в 30% случаев наблюдается первичная резистентность к действию аналогов соматостатина, ограничивающая сферу их применения. В этой связи непереносимым условием успешного лечения акромегалии является назначение комбинированной терапии с использованием преимуществ различных методов лечения. Об эволюции в лечении акромегалии рассказал в своем вы-



В.С. Пронин

ступлении А.Ю. ГРИГОРЬЕВ (зав. нейрохирургическим отделением ФГУ ЭНЦ МЗиСР РФ, к. м. н.). Хирургический метод, предложенный в 1893 г. нейрохирургом Франком Т. Полем

(Frank Thomas Paul), стал первым методом лечения акромегалии: именно тогда нейрохирург провел первую операцию по удалению соматотропиномы у молодой женщины, страдающей акромегалией, транскраниальным височным доступом. Однако первое транссфеноидальное вмешательство по поводу акромегалии было осуществлено в 1908 г. нейрохирургом Юлиусом Хохенеггом (Julius Hochenegg). В течение последующих нескольких десятилетий транскраниальная хирургия прочно завоевала лидирующее положение в лечении аденом гипофиза, в частности соматотропином, благодаря влиянию Харви У. Кушинга (Harvey Williams Cushing). Но только в начале 70-х гг. XX века транссфеноидальный доступ окончательно утвердился в лечении акромегалии. Параллельно хирургическому методу активно развивался лучевой метод лечения заболевания. Впервые его применил в 1909 г. Антуан Беклер (Antoine Bécclère) при соматотропиноме. Однако, по словам докладчика, на сегодняшний день даже появление радиохирургических методов лучевой терапии не позволило ей удержать первенство в лечении акромегалии из-за большого количества осложнений и значительной отсрочки эффекта лечения. Медикаментозное лечение также прошло путь развития от эмпирического до патогенетического подхода. В начале прошлого века медикаментозная терапия включала в себя препараты йода, мышьяка, стрихнина, кофеина, ртути. Лечение эстрогенами вызывало положительную динамику клинических симптомов и состояния углеводного обмена без нормализации уровня СТГ. Затем был применен супрессивный эффект медроксипрогестерона и других препаратов, пока не была открыта способность подавления уровня СТГ у допаминового агониста – бромкриптина, благо-

даря чему стала активно развиваться и применяться эта группа препаратов.

«После открытия в 1972 г. гипоталамического фактора, регулирующего секрецию гормона роста, названного впоследствии соматостатином, началась эра его аналогов. На сегодняшний день неудобство применения короткодействующих форм привело к появлению пролонгированных аналогов соматостатина, которые отличает более удобная форма введения и удлиненный интервал времени введения при сопоставимой эффективности», – отметил А.Ю. Григорьев. Таким



А.Ю. Григорьев

образом, сегодня алгоритм лечения заболевания представлен эндоскопической хирургией с интраоперационной навигацией и МРТ-контролем, применением длительно действующих аналогов соматостатина и лучевой хирургией. Все докладчики, выступавшие на секционном заседании, отметили, что важной составляющей медицинской помощи при акромегалии является разработка индивидуализированной лечебной стратегии с учетом клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса, степени тяжести заболевания и чувствительности к лечебному воздействию. 🌐

Эндокринология



Синдром тиреотоксикоза и его влияние на сердечно-сосудистую деятельность

С первых недель внутриутробного развития и до старческих лет щитовидная железа играет важнейшую роль в регуляции жизнедеятельности организма. Соответственно и заболевания этого органа должны находиться под пристальным контролем эндокринологов, говорилось на секционном заседании, посвященном актуальным вопросам эндокринной патологии, проходившем в рамках XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Член-корреспондент РАМН, профессор Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО рассказала в своем выступлении о роли тиреотоксикоза в нарушении сердечно-сосудистой деятельности организма и методах его коррекции.

Тиреотоксическое сердце

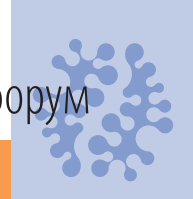
Тиреотоксикоз – это клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов (ТГ) в организме. Влияя на обменные процессы, он ведет к развитию тяжелых изменений во многих системах организма. Наиболее важным органом-мишенью при нарушениях функции щитовидной железы является сердце. «Еще Н.А. Шершевский говорил, что больной с тиреотоксикозом – это пациент с больным сердцем, и забота о нем должна быть нашей главной задачей», – отметила член-корреспондент РАМН, профессор Г.А. Мельниченко (директор Института эндокринологии ЭНЦ МЗиСР РФ, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. м. н.). Как известно, молекулярные механизмы влияния тиреоидных гормонов (ТГ) на миокард включают прямые эффекты на транскрипцию специфических генов миокардиоцитов, повышение экспрессии адренорецепторов, негеномные эффекты на плазматические мембраны митохондрии и саркоплазматиче-

ский ретикулум. «Защита сердца обеспечивается в основном трийодтиронином (Т3)», – уточнила Галина Афанасьевна. Как влияют ТГ на сердечно-сосудистую систему? Тироксин (Т4), конвертируемый в Т3, снижает системное сосудистое сопротивление, оказывает положительный инотропный и хронотропный эффект на сердце, увеличивает гермогенез в периферических тканях и увеличивает сердечный выброс. Независимо от генеза тиреотоксикоз вызывает тахикардию, значительное понижение периферического сопротивления, децентрализацию кровообращения, повышение пульсового давления. Докладчик акцентировала внимание участников заседания на роли иммуногенного тиреотоксикоза в развитии проявлений неатеросклеротической стенокардии. Тиреотоксикоз является также независимым фактором риска фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий развивается у 15% пациентов с тиреотоксикозом, как правило, старше 50 лет. Причем при субклиническом тиреотоксикозе риск

возрастает в 3 раза. В большинстве случаев синусовый ритм восстанавливается в течение нескольких месяцев после нормализации уровня ТГ. Риск тромбозов в данном случае так же вероятен, как и при других причинах фибрилляции предсердий.

Известно, что сердечная недостаточность всегда сочетается с фибрилляцией предсердий, и такая форма, согласно современным рекомендациям, корректируется назначением бета-блокаторов, применения же сердечных гликозидов желателно избегать. Как показал ряд исследований, лица с низким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) имеют наиболее высокую кумулятивную распространенность фибрилляций предсердий на протяжении 10 лет, низкий ТТГ резко увеличивает смертность пациентов пожилого возраста.

Возникает вопрос – обратимы ли те сердечные нарушения, которые вызывает тиреотоксикоз? Чтобы ответить на этот вопрос, докладчик представила данные исследования 2005 г. Дизайн исследования включал 2668 пациентов с токсическим зобом в возрасте старше 40 лет, которые получали терапию радиоактивным йодом (I^{131}) в 1984–2002 гг. Цель исследования – оценка смертности в сравнении с общепопуляционными показателями. «Выяснилось, что среди пациентов, получавших I^{131} , смертность наиболее высока у тех, кто не получал адекватную заместительную терапию Т4. А наиболее оптимальным результатом радикальных методов лечения токсического зоба является достижение гипотиреоза с последующей заместительной терапией», – констатировала профессор Г.А. Мельниченко.



«Человек и лекарство»

Лечение болезни Грейвса включает в себя терапию тиреотоксическими препаратами, радиоактивным йодом и оперативное вмешательство. К очевидным преимуществам терапии радиоактивным йодом относятся эффективность, дешевизна и безопасность, а также отсутствие возрастных ограничений. Тиреостатическая терапия при болезни Грейвса эффективно купирует тиреотоксикоз. Однако стойкая ремиссия после года терапии наблюдается у 25% пациентов с исходно небольшим зобом и нетяжелым тиреотоксикозом. Факторами риска рецидива тиреотоксикоза после курса тиреотоксической терапии являются зоб большого размера с тяжелым тиреотоксикозом, мужской пол,

молодой возраст, высокий уровень антител к рецептору ТТГ. В таком случае необходимо более радикальное вмешательство, целью которого является достижение стойкого гипотиреоза. Это достигается полным оперативным удалением щитовидной железы с последующим облучением радиоактивным йодом и назначением заместительной терапии. Как показывают многочисленные данные, исходом субтотальной резекции в 80% случаев является гипотиреоз. По словам докладчика, преимуществами тиреоидэктомии при болезни Грейвса являются наиболее быстрая и прогнозируемая ликвидация тиреотоксикоза, отсутствие рецидивов, визуальный контроль над возвратными гортанными

нервами и околощитовидными железами (ОЩЖ), простота послеоперационного наблюдения, отсутствие необходимости повторного оперативного вмешательства.

«Хочу еще раз напомнить, что коррекция сердечно-сосудистых нарушений при тиреотоксикозе – это достижение эутиреоидного состояния. Наличие фибрилляции предсердий и/или сердечной недостаточности является показанием к радикальному лечению при болезни Грейвса. Терапевтический метод – применение бета-адреноблокаторов, а при сердечной недостаточности – бета-блокаторов и диуретиков», – подчеркнула профессор Г.А. Мельниченко, завершая выступление. ☺

**ГЛАВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ УД ПРЕЗИДЕНТА РФ
УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР УД ПРЕЗИДЕНТА РФ**

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации
медицинских работников на сентябрь – октябрь 2011 г.**

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

7 сентября 2011 г.

Невынашивание беременности: амбулаторная и стационарная помощь

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

21 сентября 2011 г.

Ежегодная конференция «Современные возможности диагностики и лечения органов пищеварения с позиций доказательной медицины»

Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ.

28 сентября 2011 г.

Проблемы психического здоровья пожилых пациентов

Место проведения: здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9

Руководитель: академик РАМН, профессор, д.м.н. А.С. Тиганов, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН.

5 октября 2011 г.

Генитальные инфекции и патологии шейки матки

Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗиСР РФ.

19 октября 2011 г.

Системный подход к диагностике и лечению остеопороза

Руководитель: профессор А.М. Мкртумян, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава.



Литература

Е.В. БИРЮКОВА

Терапия гипотиреоза: все ли мы знаем
о ее возможностях?

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // РМЖ. 2007. Т. 15. № 1. С. 1–4.
2. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. Методическое руководство для врачей. М., 2002. С. 13–17.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Соверо пресс, 2002.
4. Ceresini G., Morganti S., Maggio M., et al. Subclinical thyroid disease in elderly subjects. *Acta Biomed.* 2010; 81 Suppl 1:31–6.
5. Clarke N., Kabadi U.M. Optimizing treatment of hypothyroidism // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 4. P. 217–221.
6. Hueston W.J. Treatment of hypothyroidism // *Am. Fam. Physician.* 2001. Vol. 64. № 10. P. 1717–1724.
7. Jones D.D., May K.E., Geraci S.A. Subclinical thyroid disease // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. № 6. P. 502–504.
8. Laurberg P., Andersen S., Bülow Pedersen I., Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment // *Drugs Aging.* 2005. Vol. 22. № 1. P. 23–38.
9. Li Y., Nishihara E., Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23. № 1. P. 102–107.
10. Pearce J.M.S. Мухомедоза и Sir William Withey Gull (1816–1890) // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. Vol. 77. № 5. P. 639–643.
11. Surks M.L., Sievert R. Drugs and thyroid function // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1688–1694.
12. Todd C.H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies // *Postgrad. Med. J.* 2009. Vol. 85. P. 655–659.
13. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* 2002. Vol. 12. № 10. P. 839–847.
14. William J.H. Treatment of hypothyroidism // *Am. Fam. Physician.* 2001. Vol. 64. № 10. P. 1717–1725.

Н.А. ПЕТУНИНА, Л.В. ТРУХИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН

Болезнь Грейвса: современный взгляд
на вопросы лечения

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 74–106.
2. The thyroid: a fundamental and clinical text / Ed. by L.E. Braverman, R.D. Utiger. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 665–684.
3. Mitsiades N., Poulaki V., Tseloni-Balafouta S., Chrousos G.P., Koutras D.A. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease // *Thyroid.* Vol. 10. 2000. P. 527–532.
4. Zantut-Wittmann D.E., Tambascia M.A., da Silva Trevisan M.A., Pinto G.A., Vassallo J. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease // *Thyroid.* Vol. 11. 2001. P. 575–580.
5. Wang P.W., Luo S.F., Huang B.Y., Lin J.D., Huang M.J. Depressed natural killer activity in Graves' disease and during antithyroid medication // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. Vol. 28. 1988. P. 205–214.
6. Koenig R.J. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease // *Thyroid.* Vol. 15. 2005. P. 835–840.
7. Fumarola A., Di Fiore A., Dainelli M., Grani G., Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabe-*

tes. Vol. 118. 2010. № 10. P. 678–684.

8. Homsanit M., Sriussadaporn S., Vannasaeng S., Peerapatdit T., Nitiyanant W., Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. Vol. 54. 2001. № 3. P. 385–390.
9. Abraham P., Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 29–40.
10. Abraham P., Avenell A., Watson W.A., Park C.M., Bevan J.S. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* Vol. 153. 2005. № 4. P. 489–498.
11. Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H., Alexander W.D. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 76. 1993. № 6. P. 1516–1521.
12. Ross D.S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* Vol. 364. 2011. № 6. P. 542–550.
13. Burrow G.N., Burke W.R., Himmelhoch J.M., Spencer R.P., Hershman J.M. Effect of lithium on thyroid function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 32. 1971. № 5. P. 647–652.
14. Pearce E.N., Braverman L.E. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy // *Surg. Clin. North Am.* Vol. 84. 2004. № 3. P. 833–847.
15. Soldin O.P., Braverman L.E., Lamm S.H. Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review // *Drug Monit.* Vol. 23. 2001. № 4. P. 316–331.
16. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S., Baschieri L., Braverman L.E., Pinchera A. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole // *J. Endocrinol. Invest.* Vol. 9. 1986. № 3. P. 201–207.
17. Philippou G., Koutras D.A., Piperigos G., Souvatzoglou A., Mouloupoulos S.D. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. Vol. 36. 1992. № 6. P. 573–578.
18. Chang D.C., Wheeler M.H., Woodcock J.P., Curley I., Lazarus J.R., Fung H., John R., Hall R., McGregor A.M. The effect of preoperative Lugol's iodine on thyroid blood flow in patients with Graves' hyperthyroidism // *Surgery.* Vol. 102. 1987. № 6. P. 1055–1061.
19. Salvi M., Vannucchi G., Campi I., Currò N., Dazzi D., Simonetta S., Bonara P., Rossi S., Sina C., Guastella C., Ratiglia R., Beck-Peccoz P. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study // *Eur. J. Endocrinol.* Vol. 156. 2007. № 1. P. 33–40.
20. El Fassi D., Nielsen C.H., Bonnema S.J., Hasselbalch H.C., Hegedus L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 92. 2007. № 5. P. 1769–1772.
21. Palit T.K., Miller C.C. III, Miltenburg D.M. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis // *J. Surg. Res.* Vol. 90. 2000. № 2. P. 161–165.
22. Becker D.V., Sawin C.T. Radioiodine and thyroid disease: the beginning // *Semin. Nucl. Med.* Vol. 26. 1996. № 3. P. 155–164.
23. Wartofsky L., Glinioer D., Solomon B., Nagataki S., Lagasse R., Nagayama Y., Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States // *Thyroid.* 1991. Vol. 1. P. 129–135.
24. Jones B.M., Kwok C.C., Kung A.W. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increases in interleukin-4



- (IL-4), IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha, with longer term increases in interferon-gamma production // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 84. 1999. № 11. P. 4106–4110.
25. *Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J., Glinow D., Mandel S.J., Stagnaro-Green A.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 92. 2007. № 8. (Suppl.). P. S1–S47.
26. *Träsk F., Tallstedt L., Abraham-Nordling M., Andersson T., Berg G., Calisendorff J., Hallengren B., Hedner P., Lantz M., Nyström E., Ponjavic V., Taube A., Törring O., Wallin G., Åsman P., Lundell G., the Thyroid Study Group of TT 96.* Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or Iodine-131 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 94. 2009. № 10. P. 3700–3707.
27. *Tamagna E.I., Levine G.A., Hershman J.M.* Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism // *J. Nucl. Med.* Vol. 20. 1979. № 5. P. 387–391.
28. *Burch H.B., Solomon B.L., Cooper D.S., Ferguson P., Walpert N., Howard R.* The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after 131I ablation for Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 86. 2001. № 7. P. 3016–3021.
29. *Walter M.A., Briel M., Christ-Crain M., Bonnema S.J., Connell J., Cooper D.S., Bucher H.C., Müller-Brand J., Müller B.* Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* Vol. 334. 2007. № 7592. P. 514–517.
30. *Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M., Betteridge J., Boyle P.* Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study // *Lancet.* Vol. 353. 1999. № 9170. P. 2111–2115.
31. *Ron E., Doody M.M., Becker D.V., Brill A.B., Curtis R.E., Goldman M.B., Harris B.S. 3rd, Hoffman D.A., McConahey W.M., Maxon H.R., Preston-Martin S., Warshawer M.E., Wong F.L., Boice J.D. Jr.* Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group // *JAMA.* Vol. 280. 1998. № 4. P. 347–355.
32. *Acharya S.H., Avenell A., Philip S., Burr J., Bevan J.S., Abraham P.* Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* Vol. 69. 2008. № 6. P. 943–950.
5. *McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R.* Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 713–718.
6. *Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J.* Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. № 4. P. 615–622.
7. *Cusi K., De Fronzo R.A.* Metformin: a review of its metabolic effects // *Diabetes Rev.* 1998. Vol. 6. P. 89–131.
8. *Davidson M.B., Peters A.L.* An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.
9. *Lalau J.D., Vermersch A., Hary L., Andrejak M., Isnard F., Quichaud J.* Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990. Vol. 28. № 8. P. 329–332.
10. *Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R.* Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
11. *Klip A., Leiter L.A.* Cellular mechanism of action of metformin // *Diabetes Care.* 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.
12. *Арутюнов Г.П.* Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце.* 2004. Т. 3. № 1. С. 36–40.
13. *Шубина А.Т., Карпов Ю.А.* Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа // *PMЖ.* 2003. Т. 11. № 19. С. 1097–1101.
14. *Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P.* Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem. J.* 2000. Vol. 348. № 3. P. 607–614.
15. *Musi N., Hirshman M.F., Nygren J., Svanfeldt M., Bavenholm P., Rooyackers O., Zhou G., Williamson J.M., Ljunqvist O., Efendic S., Moller D.E., Thorell A., Goodyear L.J.* Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 7. P. 2074–2081.
16. *Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H., Kreyman G., Flier J.S., Greten H.* Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. № 7. P. 850–857.
17. *Patanè G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M., Vigneri R., Purrello F.* Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // *Diabetes.* 2001. Vol. 49. № 5. P. 735–740.
18. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
19. *Nagi D.K., Yudkin J.S.* Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16. № 4. P. 621–629.
20. *Diabetes Prevention Program Research Group.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
21. *Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E.* Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.

А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА, Е.В. РОМАНОВА
Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры инсулина с широким спектром действия



Литература

22. Jones G.C., Macklin J.P., Alexander W.D. Contraindications to the use of metformin // Br. Med. J. 2003. Vol. 326. № 7379. P. 4–5.

Э.А. ВОЙЧИК, Л.А. РОГОВА Диабетическая нейропатия: возможности диагностики и лечения

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2009. 103 с.
2. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // РМЖ. Т. 17. 2009. № 11. С. 748–750.
3. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Тиамин и бенфотиамин в лечении поздних осложнений сахарного диабета // Доктор.Ру. 2009. № 6. С. 14–17.
4. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication // Nature. Vol. 414. 2001. № 6865. P. 813–820.
5. Бегма А.Н., Бегма И.В., Демин Д.И., Потапов Д.А. Комплексное лечение язвенных дефектов у больных с синдромом диабетической стопы // Лечащий врач. 2002. № 12. С. 62–63.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология (учебник для студентов медицинских вузов). М.: Медицина, 2000. 631 с.
7. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: Учебно-метод. пособие. М.: Экспертиза, 2003. 109 с.
8. Питерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: Практика, 2008. 496 с.
9. Dyrberg T., Benn J., Christiansen J.S., Hilsted J., Nerup J. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside test // Diabetologia. Vol. 20. 1981. № 3. P. 190–194.
10. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Том I, II. М.: Медицина, 2002.
11. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2001. 748 с.
12. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М. Диабетическая автономная нейропатия. Диагностика, лечение, прогноз // Международный медицинский журнал. 2005. № 2. С. 60–66.
13. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // Diabetes Care. Vol. 8. 1985. № 5. P. 491–498.
14. Mathur R., Pimentel M., Sam C.L., Chen J.D., Bonorris G.G., Barnett P.S., Lin H.C. Postprandial improvement of gastric dysrhythmia in patients with type 2 diabetes: identification of responders and non-responders // Dig. Dis. Sci. Vol. 46. 2001. № 4. P. 705–712.
15. Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика, 2002. 36 с.
16. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempfer. Budapest: Springer, 2002. 208 p.
17. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Диабетическая нефропатия: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации для врачей / Под ред. И.И. Дедова. М., 2009. 28 с.
18. Liu F., Zhang Y., Yang M., Liu B., Shen Y.D., Jia W.P., Xiang K.S. Curative effect of alpha-lipoic acid on peripheral neuropathy in type 2 dia-

betes: a clinical study // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Vol. 87. 2007. № 38. P. 2706–2709.

19. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes // Diabetologia. Vol. 51. 2008. № 10. P. 1930–1932.

Э.Р. ХАСАНОВА, Н.А. ПЕТУНИНА, К.О. ГАЛСТЯН Возможности нейропротекторной терапии в лечении диабетической полинейропатии

1. Акарачкова Е.С. Мильгамма композитум в терапии невропатической боли // Фарматека. 2009. № 15. С. 79–82.
2. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // РМЖ. 2009. Т. 17. № 10. С. 687–691.
3. Анциферов М.Б., Волковой А.К. Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // РМЖ. Эндокринология. 2008. Т. 16. № 15. С. 1–7.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета // Качество жизни. Медицина. 2003. № 1. С. 10–15.
5. Балаболкин М.И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. М., 2002. С. 1–13.
6. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новый анальгетик? // РМЖ. 2008. Т. 16. Спецвыпуск «Болевой синдром». С. 37–39.
7. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 138 с.
8. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 3–36.
9. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // РМЖ. 2008. Т. 16. № 28. С. 1887–1891.
10. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент. Архив. 2008. № 12. С. 19–23.
11. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липовой) кислоты при диабетической невропатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 6. С. 18–22.
12. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2000. № 10. С. 437–442.
13. Шилов А.М., Авишалумов А.Ш. Препараты с метаболическим действием (Мильгамма, Мильгамма композитум) в комплексном лечении осложнений сахарного диабета (полинейро- и ангиопатии) // Трудный пациент. 2009. № 11. С. 33–38.
14. The DCCT 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.



Литература

15. Ziegler D., Gries F.A., Spüler M., Lessmann F. DiaCAN Multicenter Study Group. The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabet. Med.* 1993. Vol. 10. Suppl. 2. P. 82S–86S.
16. Dyck P.J., Dyck P.J.B. // *Diabetic Neuropathy* / Ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. P. 255–278.
17. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M., Wilson D.M., O'Brien P.C., Melton L.J. 3rd, Service F.J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
18. Dyck P.J., O'Brien P.C. Quantitative sensation testing in epidemiological and therapeutic studies of peripheral neuropathy // *Muscle Nerve*. 1999. Vol. 22. № 6. P. 659–662.
19. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 43. № 2. P. 71–77.
20. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 47. № 2. P. 123–128.
21. Kempler P., Tesfayel S., Chaturvedi N., Stevens L.K., Webb D.J., Eaton S., Kerényi Zs., Tamás Gy., Ward J.D., Fuller J.H. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 11. P. 900–909.
22. Perkins B.A., Olaleye D., Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 3. P. 565–569.
23. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patient observed between 1947 and 1973 // *Diabetes Care*. 1978. Vol. 1. № 3. P. 168–188.
24. Singh R., Gamble G., Cundy T. Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in type 1 diabetes // *Diabet Med.* 2005. Vol. 22. № 5. P. 625–630.
25. Shaw J.E., Zimmet P.Z. The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetes Reviews*. 1999. Vol. 7. P. 245–252.
26. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. 1993. Vol. 16. № 2. P. 434–444.
27. Várkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 2. P. 99–108.
28. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. № 8. P. 957–973.
29. Weidmann P., Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects // *Diabetes Care*. 1991. Vol. 14. № 3. P. 220–232.
30. 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.
31. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // *Diabetologia*. 1993. Vol. 36. № 2. P. 150–154.
32. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial // *Diabetes care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
33. Reeh P.W. Sensory receptors in mammalian skin-nerve in vitro preparation // *Progress in brain research. Transduction and cellular mechanisms in sensory receptors* / Ed. by W. Hamann, A. Iggo. Amsterdam: Elsevier, 1988. P. 271–276.
34. Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 36. № 4. P. 216–221.

А.А. НЕЛАЕВА, Ю.В. ХАСАНОВА, Н.П. ИВАНОВА Тиоктовая кислота: новый подход к лечению диабетической нефропатии

1. Антонова К.В., Недосугова Л.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета // *Трудный пациент*. 2008. № 10. С. 17–22.
2. Баринов А.Н., Новосадова Л.В. Вегетативные невропатии при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение // *Фарматека*. 2010. № 12. С. 55–61.
3. Панькив В.И. Эффективность Тиоцетама в лечении больных сахарным диабетом с диабетической энцефалопатией // *Международный неврологический журнал*. 2007. № 4. С. 31–34.
4. Строков И.А. Новый взгляд на возможности альфа-липоевой кислоты: доказанная клиническая эффективность и перспективы // *Consilium medicum*. 2010. № 2. С. 89–95.
5. Чуканова Е.И. Влияние Тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии // *РМЖ. Неврология*. 2010. Т. 18. № 10. С. 1–4.
6. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА, 2009. С. 40, 470.
7. Jawa A., Kcomt J., Fonseca V.A. Diabetic nephropathy and retinopathy // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. № 4. P. 1001–1036.
8. Poulsen P.L., Juhl B., Ebbeløj E., Klein F., Christiansen C., Mogensen C.E. Elevated ambulatory blood pressure in microalbuminuric IDDM patients is inversely associated with renal plasma flow. A compensatory mechanism? // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 429–432.
9. Turgut F., Bolton W.K. Potential new therapeutic agents for diabetic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. № 5. P. 928–940.
10. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
11. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schuette K., Dyck P.J. Antioxidant treatment with α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy. A 4-year randomised double-blind trial (NATHAN 1 Study) // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. Suppl. 1. P. S63.
12. «Критическая биодоступность». Формула HR превосходит обычные формы // *ММВ. Спецвыпуск. Применение альфа-липоевой кислоты для лечения диабетической полиневропатии. Последние клинические и патогенетические данные*. Мюнхен: Urban & Vogel GmbH, 2008. С. 10–11.
13. Внутривенная терапия тиоктовой кислотой. Подтвержденная эффективность и безопасность // *ММВ. Спецвыпуск. Применение альфа-липоевой кислоты для лечения диабетической полиневропатии. Последние клинические и патогенетические данные*. Мюнхен: Urban & Vogel GmbH, 2008. С. 4–6.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

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

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

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

ООО «Медфорум-Медиа»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № 2-Э от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

ДИАБЕТОН® МВ 60

– новая форма
для эффективного
контроля гликемии



новая делимая таблетка



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



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