

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

№ 6  
декабрь 2009

Препараты сульфонилмочевины  
в современной клинической практике

Диабетическая ретинопатия

Синдром диабетической стопы

Тема номера:

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

# Контроль над диабетом в Ваших руках<sup>1</sup>



СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ<sup>2</sup>

**Амарил**<sup>®</sup>  
глимепирид

**Достижение цели лечения сахарного диабета  
при сохранении функции бета-клеток<sup>2</sup>**

1. Schade DS, Jovanovic J, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. J Clin Pharmacol. 1998; 36:636-641.  
2. Muller G, Satoh Y, Geisen K. Extrapancreatic effects of sulfonylureas — a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28 Suppl:S115-37.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

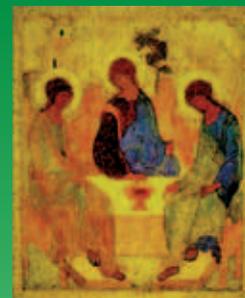
**sanofi aventis**

Главное — здоровье

RU101060101



# XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



12–16 апреля 2010 года • Москва

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Министерство образования и науки Российской Федерации  
Российская академия наук  
Российская академия медицинских наук  
Российская медицинская академия последиplomного образования  
Фонд «Здоровье»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи  
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Инфекционные болезни
- Неврология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология
- Стоматология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

**Миссия журнала.** Создание издания, способствующего своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



### Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области профилактики и лечения социально-значимых заболеваний сахарного диабета, щитовидной железы, метаболического синдрома, остеопороза. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости в области эндокринологии и пограничных областей – кардиологии, неврологии, ревматологии, гинекологии.

### Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов. Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества.

### Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи. Клико-экономический анализ медицинских вмешательств. Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

### Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики. Практические школы и лекции для лечащих врачей. Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт.

### Форум

(календарь медицинских мероприятий) Тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций. Международные проекты и исследования. Зарубежные новости медицины.

### Компании и их продукция

Производители лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник – информация о современных препаратах.

### Основные рубрики журнала ЭФ

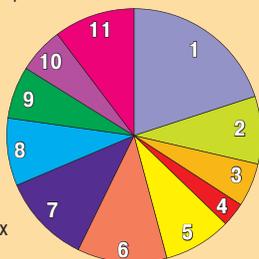
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

### СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям.
- **Прямая адресная доставка** эндокринологам, диabetологам, ревматологам, кардиологам, гинекологам, неврологам, терапевтам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбургa, Ростова-на-Дону, Новосибирска, Хабаровска с использованием адресных баз главных эндокринологов и диabetологов, ревматологов, кардиологов, гинекологов. **Бесплатное распространение издания на профильных и междисциплинарных конференциях, выставках.**
- **Включение издания в подписные каталоги** «Роспечать», «Пресса России», «Объединенный каталог», а также в альтернативные и региональные подписные агентства.
- **Рассылка по домашним адресам врачей** (обновление читательской базы происходит за счет публикации в журнале анкеты бесплатной подписки, а также обработки анкет, полученных на медицинских выставках, конференциях, конгрессах).
- **Распространение по имеющейся базе данных** профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).
- **Распространение через членов общественных ассоциаций** и профессиональных объединений (Всероссийские и региональные ассоциации эндокринологов и диabetологов, учебно-консультационные центры международной программы «Диабет», общественные диabetические организации в 56 регионах России).
- **Распространение через базы данных фармацевтических компаний**, на лончах и сателлитных мероприятиях компаний, а также через службу их медицинских представителей в регионах России.
- **Вручение журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей** в качестве учебного материала.
- **Электронная рассылка дайджестов журнала врачам**, зарегистрированным пользователям интернет-ресурса «ЭФ в эндокринологии».

### Структура распространения журнала

- 1 3500 экз. – эндокринологи, диabetологи
- 2 1500 экз. – ЛПУ эндокринологического профиля
- 3 1000 экз. – учебно-консультативные центры международной программы «Диабет»
- 4 500 экз. – участники движения «Веймарская инициатива»
- 5 1500 экз. – общественные диabetические организации России
- 6 2000 экз. – терапевты, врачи общей практики
- 7 2000 экз. – кардиологи
- 8 1500 экз. – гинекологи
- 9 1200 экз. – ревматологи
- 10 1000 экз. – неврологи
- 11 1800 экз. – распространение на выставках, конференциях, курсах повышения квалификации, постоянно действующих семинарах для эндокринологов



### Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

- Сахарный диабет
- Осложнения сахарного диабета
- Метаболический синдром
- Гипотиреоз
- Синдром тиреотоксикоза
- Йододефицитные заболевания
- Эндокринная офтальмопатия
- Гиперпролактинемия
- Гипопитуитаризм
- Несахарный диабет
- Синдром патологического гиперкортицизма
- Задержка полового развития
- Полигландулярная гиперфункция
- Ожирение
- Остеопороз
- Синдром поликистозных яичников
- Гипофункция яичников
- Регуляторные нарушения половой функции у мужчин
- Детская эндокринология



# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

менеджер проекта **Г. Манукян**  
руководитель проекта **А. Синичкин**  
(e-mail: sinmed@mail.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. Задонченко** (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)

## Редакция журнала

шеф-редактор **Е. Стойнова**  
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Маркова, В. Павлова**  
ответственный секретарь редакции **О. Разговорова**  
(e-mail: editor@webmed.ru)

арт-директор **Д. Иллин**  
дизайнер **Г. Шингарев**  
корректор **Г. Альперина**  
набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**  
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

## Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515  
Тел. (495) 234-07-34  
www.webmed.ru

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается  
только с письменного разрешения редакции  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№6 декабрь 2009

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### тема номера: особенности лечения гипертензии у больных сахарным диабетом

**Ю.Ш. Халимов, С.В. Кадин**

Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления  
и нефропротекции у больных сахарным диабетом **6**

### терапия сахарного диабета

**Е.В. Бирюкова**

Препараты сульфонилмочевины в современной клинической практике **12**

### диабетическая ретинопатия

**Т.М. Миленькая, И.М. Ищенко**

Применение препарата Ретиналамин® у больных с диабетической ретинопатией **18**

### клинические исследования

**А.Н. Бегма, И.В. Бегма**

Нейротрофический аспект действия α-липоевой кислоты в терапии  
синдрома диабетической стопы **24**

### стандарты лечения

**С.В. Воробьев**

Комментарии к заявлению консенсусной группы экспертов Американской ассоциации  
клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов в области  
сахарного диабета 2 типа: алгоритм контроля гликемии **28**

### лекции для врачей

**Е.Н. Остроухова, Е.И. Красильникова, Ю.Ш. Халимов**

Препараты сульфонилмочевины: рациональный выбор  
в лечении больных сахарным диабетом 2 типа **34**

### опыт регионов

«Здоровый образ жизни приводит к снижению заболеваемости».

Интервью с главным эндокринологом Новосибирска **О.В. Сазоновой** **40**

## Употребление колы до беременности увеличивает риск гестационного диабета

**Д**иетологи впервые научно доказали, что употребление более 5 порций подслащенной колы за неделю до предполагаемой беременности значительно повышает риск развития диабета.

Обследование свыше 13000 женщин в течение 10-летнего периода и анализ факторов возраста, физической активности, курения, потребления алкоголя, сладкой газировки, рациона питания, семейной истории диабета определили тесную взаимосвязь между частым употреблением колы до беременности и более чем 22% риском развития диабета во время беременности.

Гестационный диабет является наиболее распространенным осложнением беременности, подвергаящим мать и ребенка опасности ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и раннего начала диабета. Исследование проводилось специалистами Гарвардской медицинской школы, женской больницы

Бригэма и Национального института детского здоровья и развития человека Юнис Кеннеди Шривер.

Хотя основной механизм найденной ассоциации остается неясным, американские медики предполагают, что дефект в развитии гестационного диабета уменьшает секрецию инсулина в сочетании с вызванным беременностью сопротивлением к инсулину. Потребление большого количества колы способствует всасыванию сахара в кровь, а из-за высокого гликемического индекса подобных напитков в организме вызывается ответ плазмы глюкозы после их потребления, тем самым нарушая функции  $\beta$ -клеток, добавляя ученые. Кроме того, получение высоких доз сахара с газировкой само по себе приводит к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, производящих инсулин.

Источник: [ami-tass.ru](http://ami-tass.ru)

## Льняное масло предотвращает остеопороз у женщин с диабетом

**Д**обавление льняного масла в рацион питания позволяет уменьшить риск остеопороза у женщин с диагностированным сахарным диабетом, полагают египетские врачи из Национального исследовательского центра в Каире.

Ученые рассмотрели влияние диабета на здоровье костей и оценили эффект потребления льняного масла лабораторными крысами. Спустя 2 месяца наблюдений биологи собрали у подопытных животных анализы и измерили сыворотку схожего с инсулином фактора роста 1 или IGF-1, а также наличие белка остеокальцина, формирующего кости и поддерживающего их минерализацию. Оказалось, что у грызунов-диабетиков, которым добавили в рацион питания льняное масло, эти два соединения содержались на более высоких уровнях. Было зафиксировано, что благодаря компонентам льняного масла в диабетической группе подопытных крыс выросли уровни и дезоксипиридинолина – вещества, которое обычно присутствует в здоровых костях. По словам медиков, женский диабет часто приводит к остеопорозу. Тем не менее риск дополнительного заболевания можно снизить, используя целебную силу льняного масла, поскольку его состав благотворно действует на минеральную плотность костной ткани и уменьшает активность маркеров, развивающих остеопороз.

Источник: [ami-tass.ru](http://ami-tass.ru)

## Выявлена связь между диабетом типа 1 и заболеваниями щитовидной железы

**С**овременные исследования наглядно показывают связь между диабетом 1 типа и заболеваниями щитовидной железы. В частности, общее количество детей и подростков, больных диабетом 1 типа, у которых анализ на тироидные аутоантитела оказывается положительным даже в начале заболевания, варьируется от 15% до 30% и преобладает среди девочек, при этом примерно у 50% таких пациентов развивается клиническое аутоиммунное тиреодное заболевание (АИТЗ) щитовидной железы.

Учитывая высокий уровень тироидных аутоантител у пациентов, больных диабетом 1 типа, и быстроту прогрессирования АИТЗ до доклинического и клинического гипотиреоза и изредка – даже к болезни Грейвса, греческие ученые рекомендуют ежегодное обследование всех детей и подростков, больных диабетом, на наличие тироидных аутоантител как меры профилактики АИТЗ.

Источник: [likar.info](http://likar.info)

## Стволовые клетки повышают эффективность лечения диабета

**В** культуре тканей эндокринной и экзокринной части поджелудочной железы появляются фибробластоподобные клетки, адгезирующие к поверхности. Возможно, они являются предшественниками  $\beta$ -клеток, продуцирующих инсулин. Эти мезенхимальные стволовые клетки (МСК) пока еще полностью не характеризованы, и их происхождение не выяснено.

Группа итальянских ученых из San Raffaele Scientific Institute (Милан) исследовала человеческие мезенхимальные клетки из культуры экзокринной и эндокринной ткани поджелудочной железы. Проверялась гипотеза о том, что именно эти клетки являются панкреатическими стволовыми клетками; происхождение их отчасти экстрапанкреатическое. Последнее было доказано в опытах на мышах, которым трансплантировали клетки костного мозга от

генетически меченых – GFP(+)-мышей. CD45(+)-клетки костного мозга дифференцировались в панкреатические МСК. Уровень экспрессии ими специфических для островковых клеток генов был пренебрежимо мал независимо от условий культивирования. Поэтому был сделан вывод о малой вероятности, что эти клетки могут дифференцироваться в физиологически компетентные  $\beta$ -клетки. С другой стороны, при совместной трансплантации с минимальным количеством панкреатических островков МСК способствовали установлению нормогликемии и неоваскуляризации донорской ткани.

Практическим применением этих результатов могла бы быть разработка метода совместной трансплантации островков и МСК, позволяющего значительно улучшить результаты лечения диабета.

Источник: [stemcells.ru](http://stemcells.ru)

## Высокий гемоглобин предсказывает распространенность диабетической ретинопатии

**У** пациентов с диабетом 1 типа высокие уровни гемоглобина могут ассоциироваться с пролиферативной диабетической ретинопатией, согласно результатам исследования «Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications».

Ассоциация между гемоглобином и ретинопатией, вероятно, будет комплексной, отмечают доктор Тревор Дж. Орхад и соавторы из Университета Питсбурга. Физические свойства кровотока изменяются при диабете, и эти расстройства могли бы быть связаны с ретинопатией. Некоторые исследования указывают, что анемия может ассоциироваться с пролиферативной диабетической ретинопатией, тогда как другое свидетельство связывает заболевание с повышением гематокрита и вязкости крови.

Питсбургское исследование включило пациентов между 1986 и 1988 гг., когда их

средний возраст составлял 28 лет, средняя продолжительность диабета – 19 лет, и ни у кого не было пролиферативной диабетической ретинопатии. Уровни гемоглобина в начале исследования колебались от 9,2 до 20,0 г/дл (средние – 16,2 г/дл у мужчин и 14,1 г/дл у женщин).

Между 2004 и 2007 гг. 426 участников (223 мужчины, 223 женщины), спустя 18 лет, подверглись обследованию, включившему оценку полей зрения и стереоскопическую фотографию глазного дна. Совокупный уровень пролиферативной диабетической ретинопатии составил 48%, вне зависимости от пола.

Ученые настаивают на необходимости поиска прогрессирования ретинопатии у пациентов с диабетом 1 типа с гемоглобином > 16,0 г/дл.

Источник: *Solvay-pharma.ru*

## Гормон роста увеличивает инсулинорезистентность

**Г**ормон роста увеличивает инсулинорезистентность и умеренно улучшает липидный профиль у здоровых пожилых мужчин и женщин.

Гормон роста широко и нецелесообразно используется как антивозрастная терапия, объясняет Доктор Томас (National Institutes of Health, Baltimore), но не очень много исследований оценили объединенные эффекты гормона роста плюс половых стероидов на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность у здоровых пожилых людей.

Ученые исследовали влияние гормона роста, без или с сопутствующим назначением половых стероидов, на циркуляцию глюкозы, инсулина, концентрации липидов и инсулинорезистентность у 131 здорового пациента в возрасте 65-88 лет.

В результате назначение гормона роста здоровым пожилым женщинам и мужчинам в течение 6 месяцев повышало инсулинорезистентность и проявляло умеренно благоприятные воздействия на липиды сыворотки.

У женщин заместительная гормональная терапия сохранила чувствительность к инсулину, когда назначалась вместе с гормоном роста, тогда как назначение тестостерона мужчинам не проявляло очевидных эффектов на чувствительность к инсулину.

Источник: *solvay-pharma.ru*

## Препарат от рака помогает при сахарном диабете

**Р**итуксимаб – препарат, применяемый для лечения рака и ревматоидного артрита, может замедлять развитие впервые диагностированного сахарного диабета 1 типа, или ювенильного диабета.

Препарат может препятствовать разрушению организмом инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы.

По Mark Pescovitz из Университета штата Индиана, ритуксимаб разрабатывался для уничтожения В-лимфоцитов, бесконтрольная пролиферация которых имеет место при лимфомах. Те же клетки разрушают здоровые ткани при ревматоидном артрите и, как предполагается, при ювенильном диабете.

Как правило, на момент появления симптомов сахарного диабета 1 типа 80-90% β-клеток уже погибли. Группа ученых во главе с Mark Pescovitz попробовала спасти с помощью ритуксимаба оставшиеся клетки.

Вначале лечение действительно помогало – в организме стало вырабатываться больше инсулина, но со временем эффект снизился, а продукция инсулина начала уменьшаться с той же скоростью, что и у больных, получавших плацебо.

Однако ученые уверены, что последующие исследования покажут – возможно, повторный курс ритуксимаба или более новых препаратов, также уничтожающих В-лимфоциты, позволят вновь повысить уровни инсулина.

Источник: *solvay-pharma.ru*

## Риск сахарного диабета зависит от района проживания

**П**о данным исследования, проведенного американскими учеными, у людей, проживающих в районах с большими парками, удобными дорожками для прогулок, развитой сетью общественного транспорта и близостью точек продажи овощей и фруктов, риск заболеть сахарным диабетом 2 типа снижается на 38%.

Здоровое окружение – один из немногих факторов, на который может повлиять общество в целях борьбы с эпидемией сахарного диабета в США, лечение которого требует ежегодно огромных затрат.

Amy Auchincloss с коллегами из Университета Дрекселя в Филадельфии проанализировали данные 2285 взрослых людей в возрасте от 45 до 84 лет, проживающих в трех различных областях: Балтиморе (Мэриленд), Бронксе (Нью-Йорк) и графстве Форсайт (Северная Каролина), которые уже были обследованы между

2000 и 2002 гг. У всех испытуемых определяли уровень сахара в крови перед началом исследования, а затем еще трижды в течение периода наблюдения. Одновременно собирались сведения о весе участников, их питании и физической активности.

Кроме этого ученые оценили места проживания участников на доступность здоровой пищи, выяснили, есть ли в окрестностях пешеходные дорожки и парки и насколько приятно там прогуливаться. При этом под окрестностями понимались объекты в пределах 1 мили (или 20 мин. пешей прогулки) от дома участника. У жителей мест, где возможностей для здорового образа жизни было больше, риск заболеть сахарным диабетом 2 типа в течение 5 лет снижался на 38%.

Источник: *solvay-pharma.ru*

# Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом

Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
д.м.н.,

С.В. КАДИН,  
к.м.н.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

*Проблема выбора адекватной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью стала весьма актуальной. В мире непрерывно растет число больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением и дислипидемиями, а также увеличивается доля сердечно-сосудистой патологии в структуре общей смертности на фоне старения населения развитых стран.*

**Н**аличие нарушений углеводного обмена диктует необходимость относить больного к категории крайне высокого сердечно-сосудистого риска, в связи с чем целевые показатели артериального давления (АД) при диабете ниже, чем в общей популяции гипертоников, что доказано многоцентровыми клиническими исследованиями и утверждено в национальных рекомендациях по лечению артериальной гипертонии и сахарного диабета (рисунок 1).

При сахарном диабете значительно повышаются требования к метаболическим свойствам антигипертензивных лекарственных средств и важными характеристиками, которыми должны обладать препараты первого ряда, их способность положительно влиять на углеводный обмен, липидный спектр крови и вызывать снижение массы тела или быть нейтральными в отношении этого показателя. Крайне желательны органопротективные свойства антигипертензивных препаратов, их способность задерживать прогрессирование поздних микрососудистых осложнений сахарного диабета, в том числе и за счет улучшения функции эндотелия сосудов (1).

Все перечисленные свойства препаратов должны находить практическое отражение в виде сокращения общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшения частоты сердечно-сосудистых катастроф и новых случаев развития сахарного диабета, сердечной и почечной недостаточности.

Со времени открытия возможности снижать АД путем воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) разработано несколько групп препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и прямые ингибиторы ренина (ПИР), которые, помимо доказанной гипотензивной активности, обладают рядом положительных свойств, обусловленных противодействием негативным физиологическим эффектам ангиотензина II и ренина (рисунок 2).

Рецепторы ангиотензина II являются основным компонентом, определяющим функционирование РААС. В настоящее время идентифицированы два типа таких рецепторов в организме человека – AT1 и AT2. Вазоспазм, стимуляция высвобождения альдостерона и вазопрессина, реабсорбция натрия, задержка воды, активация симпатической нервной системы, а также многие другие физиологические эффекты ангиотензина II опосредованы через рецепторы AT1.

Многочисленными исследованиями доказано, что активация AT1-рецепторов играет важную роль в процессах развития гипертрофии левого желудочка сердца при артериальной гипертензии, в постинфарктном ремоделировании миокарда, в развитии нефросклероза, гипертрофии меди сосудов, в развитии эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза (2).

Используемые в современной клинической практике БРА обладают различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами (таблица). Степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1 типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: телмисартан > олмесартан > кандесартан > эпросартан > валсартан > лозартан (3).

Телмисартан – мощный, длительно действующий непептидный антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1, который избирательно и необратимо блокирует AT-1-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции крово-



**Рисунок 1. Целевой уровень АД у больных сахарным диабетом и АГ с позиций доказательной медицины**

обращения. Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг.

Необходимо отметить, что телмисартан не является пролекарством, а действует целой молекулой, что положительно сказывается на его биодоступности. Благодаря высокой степени связывания с белками плазмы, телмисартан выводится почками не более чем на 1%, что помогает избежать эффекта кумуляции при почечной недостаточности и дает весьма важное преимущество в случае лечения больных с поражением почек различного генеза.

Одним из новых и перспективных аспектов действия телмисартана следует считать недавно выявленную способность этого препарата взаимодействовать с  $\gamma$ -рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ) – универсальными мультилигандными триггерами транскрипции ДНК и регуляции внутриклеточных процессов обмена веществ и энергии, расположенными в клеточном ядре.

Эффекты стимуляции PPAR $\gamma$ -рецепторов многочисленны и разнообразны. Наиболее изученным из них является влияние на чувствительность к инсулину, которое активно применяется в лечении сахарного диабета 2 типа с преобладающей инсулинорезистентностью. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR-рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 $\beta$ , также находится в сфере отрицательной регуляции

PPAR $\gamma$ -рецепторов. Помимо этого активация PPAR $\gamma$ -рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса путем повышения экспрессии противостоящих ему факторов – таких как CuZn-супероксиддисмутаза. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR $\gamma$ -рецепторов – способность снижать концентрацию матричных металлопротеиназ макрофагов – компонентов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конечных продуктов гликирования (4).

Следует подчеркнуть, что сродство телмисартана к этим структурам примерно в 10-30 раз сильнее, чем у других БРА (рисунок 3), и в то же время в 10 раз слабее, чем у тиазолидиндионов – прямых агонистов PPAR $\gamma$  (5).

Таким образом, телмисартан способен оказывать PPAR $\gamma$ -опосредованные эффекты без характерных побочных явлений, свойственных прямым PPAR $\gamma$ -агонистам пиоглитазону и росиглитазону, которые активно используются в современных схемах лечения сахарного диабета 2 типа. Благодаря этому телмисартан может быть отнесен к так называемым селективным модуляторам PPAR $\gamma$ -рецепторов.

В ряде исследований показано, что телмисартан *in vitro* способен угнетать стимулированную фактором некроза опухоли экспрессию интерлейкина-6 в гладкомышечных клетках сосудистой стенки по тому же механизму, что и пиоглитазон, то есть опосредованно через PPAR $\gamma$ -рецепторы (6). Имеются сведения, что телмисартан путем взаимодействия с PPAR $\gamma$ -рецепторами может

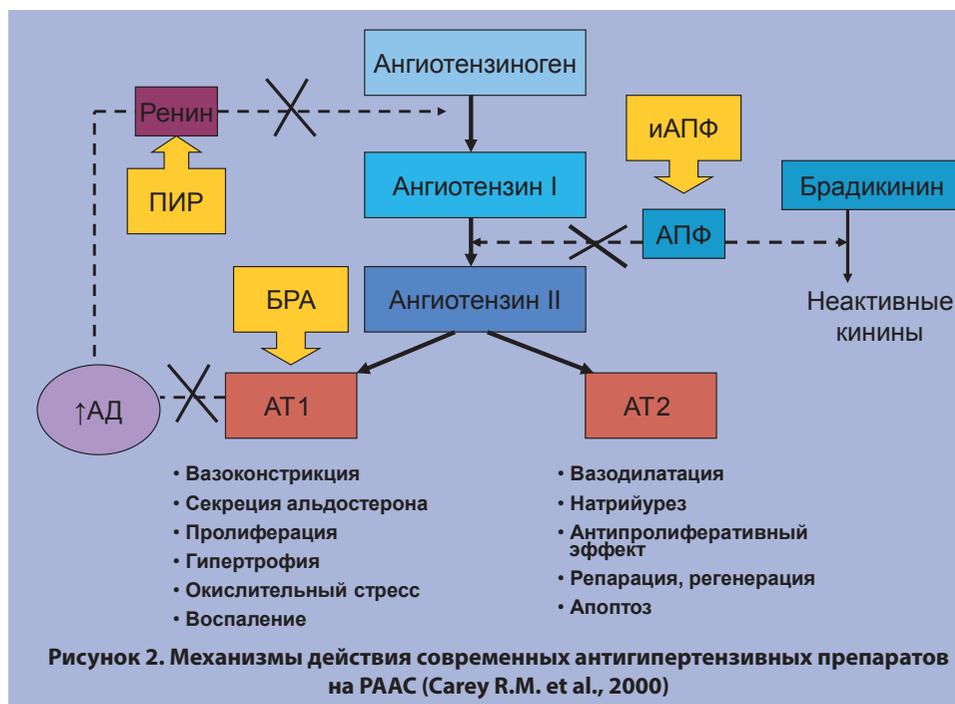
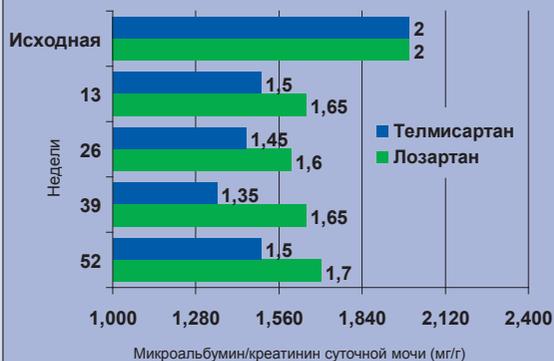


Таблица. Общая характеристика препаратов группы БРА					
Препарат	Активный метаболит	Селективность к AT1	Липофильность	Период полувыведения, ч	Выведение с мочой, %
Лозартан	+	20000:1	-	6-9	55
Валсартан	-	20000:1	-	5-9	30
Ирбесартан	-	>10000:1	++	11-15	10
Кандесартан	+	>10000:1	++	9-13	60
Эпросартан	-	>10000:1	+/-	5-9	30
Телмисартан	-	>10000:1	+++	>20	1



**Рисунок 3. Относительные показатели аффинности БРА к PPARγ-рецепторам (5)**



**Рисунок 4. Влияние телмисартана и лозартана на маркеры диабетической нефропатии (13)**

стимулировать пролиферацию клеток-предшественников эндотелиоцитов, играя важную роль в ангиогенезе (7).

Очевидно, что PPAR-стимулирующая активность телмисартана является многообещающим свойством, не характерным для других антигипертензивных препаратов, однако его перспективы и практическая польза еще должны быть подтверждены контролируруемыми исследованиями.

Диабетическая нефропатия – медленно прогрессирующее осложнение сахарного диабета, которое является наиболее частой причиной развития терминальной почечной недостаточности. Данное осложнение диабета является многофакторной комбинацией гемодинамических и метаболических нарушений, которые вносят совместный вклад в повреждение клубочкового аппарата, что проявляется сначала возникновением микроальбуминурии и протеинурии, а затем снижением гломерулярной фильтрации, вплоть до развития азотемии.

На основании клинически доказанного замедления прогрессирования микроальбуминурии в протеинурию и азотемию при лечении ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина национальные комитеты большинства стран мира рекомендуют преимущественное использование препаратов указанных групп в качестве антигипертензивных средств у больных сахарным диабетом (1).

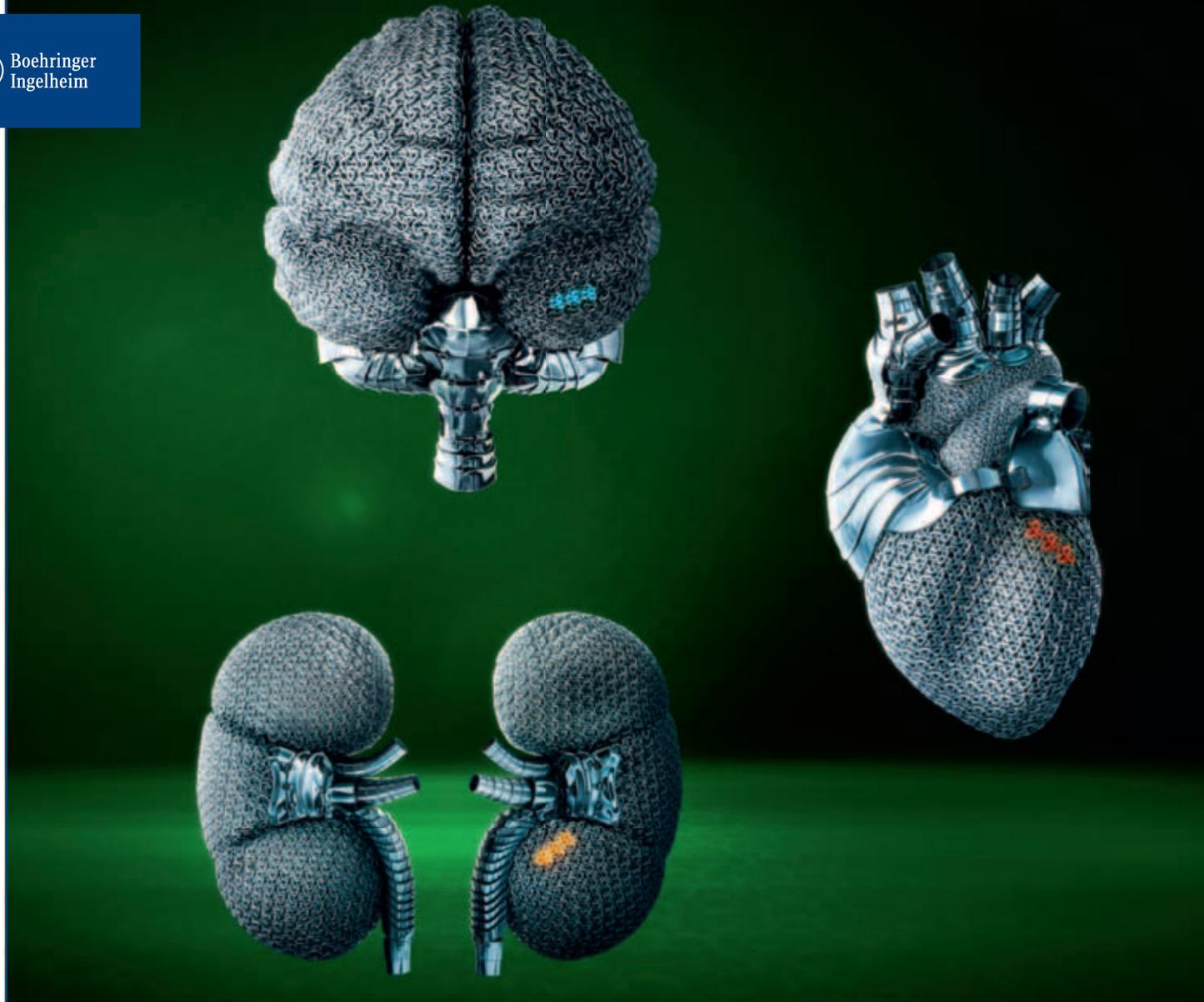
В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных было доказано, что как возникновение, так и прогрессирование микроальбуминурии сопровождается увеличением содержания ангиотензина II в почечной ткани и нарушением структуры подоцитов. Блокада AT1-рецепторов с помощью телмисартана способствовала прекращению нарастания дефекта подоцитов и экскреции альбумина (8).

С момента инициации проведения многоцентровых рандомизированных исследований с применением телмисартана стала очевидной высокая способность

этого препарата уменьшать экскрецию белка при диабетической нефропатии, т.е. оказывать нефропротективный эффект у больных сахарным диабетом. В настоящее время телмисартан считается наиболее исследованным препаратом группы БРА в отношении нефропротекции при диабете, который прошел необходимые клинические испытания у больных с практически всеми, в том числе и наиболее ранними стадиями развития диабетической нефропатии (1). Так, в одном из первых рандомизированных исследований DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) сравнивалась способность телмисартана (80 мг/сут.) и эналаприла (20 мг/сут.) предупреждать развитие диабетической нефропатии, которая впервые оценивалась по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Оказалось, что по выраженности нефропротективного эффекта телмисартан не уступает эналаприлу, многие годы по праву считавшемуся «золотым стандартом» антигипертензивной терапии, однако имеет существенные преимущества по переносимости, так как реже вызывает кашель и другие побочные эффекты (9).

В исследовании TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction) была предпринята уникальная попытка сравнить влияние телмисартана и рамиприла на эндотелиальную функцию и развитие протеинурии у больных сахарным диабетом и мягкой/умеренной АГ с отсутствием белка в анализах мочи или микроальбуминурией. Прием обоих препаратов в течение 9 недель с титрацией дозы на 3-й неделе с 40 до 80 мг/сут. телмисартана и с 5 до 10 мг/сут. рамиприла приводил к значимому повышению продукции NO почечным эндотелием, более выраженному в группе телмисартана. При этом снижение экскреции альбумина за сравнительно небольшой период наблюдения у больных, принимавших телмисартан, было достоверным, в то время как в группе рамиприла значимых изменений этого показателя не наблюдалось (10).

**Телмисартан – мощный, длительно действующий непептидный антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1, который избирательно и необратимо блокирует AT-1-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции кровообращения. Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг.**



## Доказанная защита Ваших пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений<sup>1</sup>

Пациентам:

- с сахарным диабетом
- с периферическим атеросклерозом<sup>1</sup>

**МИКАРДИС**®   
ТЕЛМИСАРАН

**Максимальная защита органов-мишеней,  
контроль АД в течение 24 часов**

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном на «конечные точки» (более 30 000 пациентов, 5,5 лет)<sup>1</sup>

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®. Торговое название: Микардис® (Mikardis®). Регистрационный номер: П №015387/01 от 22.10.08 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность и период лактации, обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени.



**Boehringer  
Ingelheim**

Московское представительство  
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ  
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр. 1  
Телефон (495) 411-7801

Из-за отсутствия данных не применять у детей и подростков. Взаимодействия: Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены. Микардис® противопоказан к применению во время беременности. Противопоказано применение Микардиса во время грудного вскармливания, так как неизвестно, выделяется ли препарат с молоком матери. Дозировка и назначение: Взрослые. Рекомендуемая доза Микардиса - 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день ("см. Раздел "Способ применения и дозы"). Пожилые. Препарат назначается в обычной дозе. Побочное действие: головная боль, головокружение, утомляемость, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательной путей (в т.ч. фарингит, синусит, бронхит), кашель,

выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, тошнота, диспепсия, диарея, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в пояснице, симптомы подобные тендиниту, периферические отеки, инфекции мочевыводящей системы, гиперкреатининемия, кожная сыпь и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°С и в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача. Микардис Плюс® (MikardisPlus®), Рег. номер П №015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информацию о препаратах см. в инструкции по медицинскому применению. References: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

Исследование INNOVATION (INcipient to Overt: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в дозе 40 мг/сут. способен предотвращать прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию у больных сахарным диабетом. Так, у 23 и 12,8% пациентов, принимавших телмисартан в дозах 80 и 40 мг/сут. соответственно, микроальбуминурия регрессировала. При этом ренопротективный эффект имел место и у пациентов с исходно нормальным уровнем АД. Данный факт в очередной раз убеждает в необходимости дополнительно исследовать потенциальные механизмы нефропротекции телмисартана, напрямую не связанные с гипотензивным эффектом, обусловленным блокадой AT1-рецепторов, а влиянием других факторов, например PPAR $\gamma$ -агонизмом (11).

VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) – исследование, в котором сравнивалась способность телмисартана и валсартана снижать выраженность протеинурии у больных сахарным диабетом. Оба препарата практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана

достоверно чаще требовалось добавление к терапии второго антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД (12).

По результатам исследования AMADEO (A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy), где первичной конечной точкой было принято изменение соотношения альбумин/креатинин суточной мочи (13), телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии (рисунок 4).

Основной целью масштабного многолетнего клинического исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) было изучение и сравнение влияния комбинации БРА и ИАПФ по сравнению с монотерапией препаратами указанных групп на исходы заболевания у пациентов\* с сахарным диабетом высокого сердечно-сосудистого риска. Выбор дозировок определялся оптимальным антигипертензивным эффектом телмисартана и рамиприла, учитывались результаты исследования HOPE, где рамиприл продемонстрировал максимальный положительный эффект в дозе 10 мг. Несмотря на то что наиболее ожидаемый результат, а именно доказательство преимуществ ком-

бинации БРА и ИАПФ на конечные точки, в том числе и на предупреждение развития новых случаев сахарного диабета, получен не был, тем не менее стало очевидно, что телмисартан не уступает рамиприлу по степени влияния на выживаемость пациентов и контроль показателей АД, а комбинация значительных доз исследуемых препаратов в большинстве случаев оказалась нецелесообразной, особенно учитывая отсутствие корреляции между гипотензивным и органопротективным эффектами.

Подводя итог пока еще недолгой, но уже насыщенной истории интересными результатами истории изучения и применения БРА в доказательной кардиологии и диабетологии, следует заключить, что телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы БРА в отношении способности предупреждать развитие и прогрессирование нефропатии у больных сахарным диабетом и обладая сходным с ИАПФ нефропротективным действием характеризуется лучшей переносимостью. Кроме того, дальнейшее изучение новых механизмов положительного действия телмисартана на углеводный, жировой виды обмена веществ и сердечно-сосудистую систему через модуляцию PPAR $\gamma$  может существенно расширить показания для его применения в клинической практике. 

\* Исследование было проведено среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В исследование были включены пациенты в возрасте старше 55 лет с наличием одного из следующих заболеваний: СД типа 2 с признаками органических поражений, ИБС, заболевания периферических артерий и др.

## Литература

- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. С. 482.
- Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function // *Blood Press*. 2003; Vol. 12: 70-88.
- Wiener W., Haevel N., Van Meel J. et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist // *Br. J. Pharmacol.* 1993; Vol. 110(1): 245-252.
- Calkin A.C., Thomas M.C. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes // *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research*. 2008; Vol.: Article ID 245410, 12.
- Benson S.C., Pershad Singh H., Ho C. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity // *Hypertension*. 2004; Vol. 43: 993-1002.
- Ichiki T., Tian Q., Imayama I., Sunagawa K. Telmisartan manifests powerful anti-inflammatory effects beyond class effects of angiotensin II type 1 blocker by inhibiting tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced interleukin 6 expressions through peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  activation // *Circulation*. 2008; Vol.: 118-513.
- Honda A., Matsuura K., Fukushima N. et al. Telmisartan induce the proliferation of human peripheral endothelial progenitor cells via PPAR $\gamma$  dependent PI3K/Akt pathway // *Circulation*. 2007; Vol.116: 24.
- Nishiyama A., Nakagawa T., Kobori H. et al. Strict angiotensin blockade prevents the augmentation of intrarenal angiotensin II and podocyte abnormalities in type 2 diabetic rats with microalbuminuria // *J. Hypertens*. 2008; Vol. 26(9): 1849-1859.
- Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2004; Vol. 351 (19): 1952-1961.
- Schmieder R., Delles C., Mimran A. et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2007; Vol. 30: 1351-1356.
- Makino H., Haneda M., Babazono T. et al. The Telmisartan Renoprotective Study from Incipient Nephropathy to Overt Nephropathy – Rationale, Study Design, Treatment Plan and Baseline Characteristics of the Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study // *J. Int. Med. Res.* 2005; Vol. 33: 677-686.
- Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. et al. VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; Vol. 23 (10): 3174-3183.
- Prasad B., Ravi N., Asma K. et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study // *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2009; Vol. 5: 129-140.
- Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Lancet*. 2008; Vol. 372 (9638): 547-553.



Всероссийский научно-образовательный форум

# Профилактическая КАРДИОЛОГИЯ



2010

# 2010

**Организаторы:**

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий  
Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»  
ЗАО «МЕДИ Экспо»

Международная  
специализированная выставка

**24-26 февраля**

МОСКВА, Конгресс-центр ЦМТ



**МЕДИ Экспо**



Тел./Факс: (495) 721-88-66

www.medie expo.ru

Е.В. БИРЮКОВА

Московский  
государственный  
медико-стоматологический  
университет

# Препараты сульфонилмочевины в современной клинической практике

*Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией. Около 85-97% СД составляют больные с СД типа 2 (СД 2) (5). В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2 (1, 2).*

**М**асштабность проблемы тем более значительна, ведь наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2, у значительной части населения диагноз не установлен, и наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак. Ежегодно примерно у 1,5-7,3% лиц с НТГ развивается СД 2 (14). Следовательно, фактическая распространенность СД 2 в несколько раз превышает официально зарегистрированную распространенность. Необходимо особо подчеркнуть, что наибольшее количество пациентов с НТГ или с СД 2 – это люди активного трудоспособного возраста.

Медицинская и социальная значимость СД 2 определяется прежде всего его тяжелыми осложнениями, которые приводят к ранней инва-

лидации и высокой смертности, сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов. Развитие осложнений связывают в первую очередь с хронической гипергликемией, что было убедительно доказано в ходе длительных крупномасштабных исследований (7, 12).

СД 2 – это хроническое заболевание, развивающееся в результате сочетанного воздействия генетических и средовых факторов (5). Для СД 2 к настоящему времени принята концепция полигенного наследования. В развитии заболевания имеют значение два фундаментальных патофизиологических механизма: прогрессирующее нарушение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и различной степени выраженности инсулинорезистентность (ИР). При манифестации СД 2 секреция инсулина в среднем снижается на 50%, а чувствительность к инсулину – на 70% (5). В дальнейшем функция  $\beta$ -клеток ухудшается примерно со скоростью 4-5% в год от момента установления диагноза.

ИР, как наиболее раннее нарушение, намного опережает клиническую манифестацию СД 2. Это состояние, характеризующееся

недостаточным биологическим ответом организма на физиологические концентрации инсулина. Основными внешними факторами, способствующими реализации ИР, является увеличение потребления высококалорийной пищи, недостаточная физическая активность и избыточная масса тела. В условиях ИР, которая во многом обусловлена 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, способствующей поддержанию нормогликемии на этом этапе заболевания.

У здоровых людей секреция инсулина в ответ на прием пищи имеет 2 фазы. Одним из ранних патофизиологических дефектов секреторной функции  $\beta$ -клеток при СД 2 является именно нарушение ранней фазы секреции инсулина, в норме ограничивающей нефизиологический подъем гликемии в постпрандиальный период (5). Ранняя фаза прандиального ответа, составляющая около 10% от всего за сутки секретируемого инсулина, вызывает подавление эндогенной продукции глюкозы печенью, подавляет секрецию глюкагона и липолиз, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации ими глюкозы. Другими особенностями нарушенной секреторной функции  $\beta$ -клеток являются сниженный

**В Российской Федерации применяется как традиционная форма глибенкламида (немикронизированная, 5 мг), так и микро- низированные формы препарата. Ввиду особенностей фарма- кокинетики и фармадинамики микро- низированные формы глибенкламида (препарат Манинил®, компания «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) (1,75/3,5 мг) назначаются в на- стоящее время шире, чем немикронизированная.**

и отсроченный во времени ответ на прием смешанной пищи, повышение концентрации проинсулина, нарушение пульсативной секреции инсулина.

В дальнейшем механизм компенсаторной гиперинсулинемии утрачивается и секреция инсулина становится недостаточной по отношению к нарастающей гипергликемии. В этих условиях печень избыточно продуцирует глюкозу, что приводит к гипергликемии натощак. Кроме того, гепатическая продукция глюкозы продолжается несмотря на пищевую нагрузку и в сочетании с относительной недостаточностью выброса инсулина также приводит к постпрандиальной гипергликемии. При СД 2 наибольшая диспропорция между секрецией инсулина и потребностью в нем возникает именно после приема пищи.

По результатам крупных эпидемиологических и обсервационных исследований в области диабета были получены убедительные доказательства наличия тесной связи между эволюцией СД 2, нарушениями углеводного обмена и возрастающим риском микро- и макрососудистых осложнений заболевания (4, 12). Так, в исследовании UKPDS были продемонстрированы достоверные преимущества интенсивного контроля гликемии СД 2 (11): снижение уровня HbA1c на 0,9% при длительности наблюдения до 10 лет уменьшает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37% и заболеваний периферических сосудов на 43%. Важно отметить, что при впервые диагностированном СД 2 осложнения наблюдаются практически у 50% больных (8). Так, согласно данным исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2), изучавшего распространенность различных хронических осложнений у больных СД, различные осложнения имели 59% обследованных, причем у 23% было два, а у 3% – три осложнения и более (7).

В связи с вышесказанным оптимизация подходов к терапии у пациентов с СД 2 является приоритетной проблемой современной

Таблица 1. Терапевтические цели при СД 2			
Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA1c (%)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л			
в плазме венозной крови	≤ 6	> 6	≥ 7
в капиллярной крови (самоконтроль)	≤ 5,5	> 5,5	≥ 6
Постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), ммоль/л			
в плазме венозной и в центральной капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	≥ 7,5	> 9

медицины, а лечебная стратегия должна прежде всего предупреждать и сводить к минимуму риск развития хронических осложнений заболевания. Очевидно, что в настоящий момент требуется изменение подходов к лечению СД 2 для достижения более эффективного контроля над этим заболеванием. Это интенсивная стратегия лечения, направленная против хронической гипергликемии на стойкое достижение компенсации углеводного обмена сразу с момента диагностики СД 2. С этой целью многие национальные и международные диабетологические ассоциации четко определили целевой показатель важнейшего параметра метаболического контроля – гликированного гемоглобина (HbA1c): ADA/EASD: < 7%, IDF: ≤ 6,5%. В настоящее время в Российской Федерации основной целью лечения СД 2 является снижение HbA1c до уровня < 7% (таблица 1).

Прежде чем переходить к вопросам фармакотерапии СД 2, следует отметить важность немедикаментозных подходов к лечению заболевания и обязательного проведения самоконтроля гликемии, без которых любая фармакотерапия будет недостаточна. Современные рекомендации по диетотерапии СД 2 включают в себя следующие принципы: энергетическая ценность пищи, поддерживающая массу тела близкой к идеальной, а в случае избыточного веса – низкокалорийное питание.

Большинству больных СД 2 следует придерживаться дробного питания (5-6 раз в день небольшими порциями), что позволяет не только избежать сильного чувства голода при уменьшении суточной калорийности объема порций, но и

препятствует постпищевой гипергликемии. Рекомендуемое содержание углеводов – 50-60%, белков не более 15% от общей калорийности суточного рациона; предусматривается максимальное ограничение или исключение легкоусвояемых и преимущественное потребление сложных углеводов. Доля жиров в суточном рационе не должна превышать 30%, насыщенные жиры должны составлять не более 10% от всего потребляемого жира. Предусматривается включение полиненасыщенных жиров в качестве противоатерогенного средства, необходимо снижение потребления холестерина (менее 300 мг в день) и повышение употребления продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, сокращение приема алкоголя (менее 30 г в день).

Одновременно с изменением питания должны проводиться мероприятия, направленные на повышение двигательной активности. Хороший эффект оказывает рациональная физическая нагрузка, безопасная и эффективная с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента: например, пешие прогулки, плавание продолжительностью 30-45 мин. 3-5 раз в неделю или любой посильный комплекс физических упражнений. Физические нагрузки как уменьшают выраженность ИР, так и стимулируют утилизацию глюкозы инсулиннезависимыми тканями, в которых индуцированное упражнениями увеличение потребления глюкозы не зависит от действия инсулина. Во время физических нагрузок происходит уменьшение выраженности гиперинсулинемии, а потребление глюкозы мышцами увеличивается несмотря на снижение уровня инсулина. Необходимо



Таблица 2. Клиническая эффективность ПССП

Классы ПССП	Снижение HbA1c, %
ПСМ	1,5-2
Глиниды	1,0-1,5
Бигуаниды	1,5-2
Тиазолидинионы	0,5-1,4
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы	0,5-0,8
Инкретиномиметики (эксенатид)	1
Ингибиторы DPP-IV	0,6-0,8

добиваться снижения веса при его избытке и предупреждения дальнейшего накопления; наиболее безопасным и надежным является темп похудения на 0,5-1 кг в неделю. Процесс снижения массы тела должен контролироваться врачом, что особенно актуально для пожилых пациентов.

Пероральные сахароснижающие средства включают несколько основных групп: препараты сульфонилмочевины (ПСМ), бигуаниды, тиазолидинионы, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, но в последнее время появились и новые группы этих средств (инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа). Исходный выбор препаратов остается важной задачей, в решении которой помогает анализ сравнительной эффективности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) (таблица 2).

Одним из наиболее известных и широко применяемых препаратов в терапии СД 2 являются ПСМ. Интересна история их создания: ПСМ были разработаны после того, как в 1940-х при изучении антибактериальной активности сульфаниламидов было случайно обнаружено их побочное действие в виде гипогликемии у лабораторных животных (1). Широкое клиническое приме-

нение данного класса лекарственных средств началось еще в 50-х годах прошлого столетия.

Механизм действия этих препаратов – класса секретогогов – связан главным образом со стимуляцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением эндогенной секреции инсулина, особенно в присутствии глюкозы (1, 4, 6). Наличие в островках Лангерганса функционально-активных  $\beta$ -клеток является основой для проявления эффекта этих сахароснижающих препаратов. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение гепатической продукции глюкозы и улучшение ее утилизации периферическими тканями; собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны (1).

Инсулин секретируется  $\beta$ -клетками в ответ на различные стимулы, каждый из которых вносит свой вклад в функционирование этих клеток. ПСМ связываются со специфическими белками-рецепторами на клеточной мембране  $\beta$ -клеток – SUR-1, представляющими собой белки АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов клеточной мембраны (9). В настоящее время роль АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов в процессе регуляции секреции инсулина считается ключевой (3, 10). После взаимодействия ПСМ с рецептором развивается цепь последовательных событий: закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов транспорта ионов калия, прекращение трансмембранного потока ионов калия и деполяризация мембраны. В дальнейшем деполяризация мембраны активирует

кальциевые каналы, и значительно увеличивается приток кальция внутрь  $\beta$ -клеток. Повышение концентрации ионов кальция внутри  $\beta$ -клеток способствует движению гранул, содержащих инсулин, через их мембрану и секреции инсулина в кровотоки. При низком уровне глюкозы в крови и при низкой концентрации АТФ внутри  $\beta$ -клеток канал транспорта ионов калия открыт, и за счет его функционирования создается мембранный потенциал, который препятствует проникновению внутрь  $\beta$ -клеток ионов кальция, необходимых для движения гранул, содержащих инсулин, через мембрану  $\beta$ -клеток и секреции гормона в кровотоки. Следовательно, ПСМ активируют физиологический механизм, посредством которого глюкоза стимулирует продукцию инсулина.

Принципиальный подход к выбору того или иного ПСМ основывается на оценке баланса эффективности, безопасности и доступности для пациента. Неодинаковая аффинность ПСМ к специфическим рецепторам  $\beta$ -клеток поджелудочной железы обуславливает их различную сахароснижающую активность (6, 4). Чем выше сродство препарата к рецептору, тем будет дольше его подавляющее влияние на АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы, а значит, тем сильнее будет стимулироваться эндогенная секреция инсулина за счет поступления в  $\beta$ -клетки ионов кальция. Среди ПСМ наиболее выраженным сахароснижающим эффектом обладает глибенкламид, поскольку препарат характеризуется максимальным сродством к АТФ-зависимым  $K^+$ -каналам  $\beta$ -клеток. Более того, высокая сахароснижающая активность препарата объясняется и особенностями химической структуры – наличием не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной группировки (рисунок 1). Итак, взаимодействуя с двумя связывающими местами рецепторов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, глибенкламид наиболее быстро и сильно способствует закрытию АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и, следовательно, секрецию эндогенного инсулина. 

**Начальная доза микронизированной формы глибенкламида обычно составляет 1,75-3,5 мг в день, Манинил® необходимо принимать непосредственно перед приемом пищи. Доза препарата постепенно титруется до достижения необходимого терапевтического эффекта – целевых показателей гликемии – не быстрее чем каждые 5-7 дней; если суточная доза составляет 50% от максимальной терапевтической дозы (14 мг/сут.), то рекомендуется 2-кратный прием Манинила.**

# Манинил®

глибенкламид 1,75/3,5



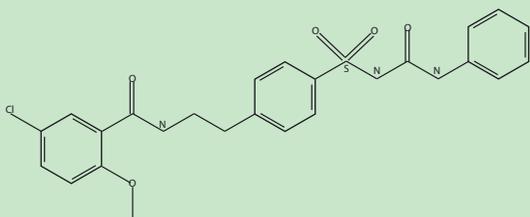
## Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2-го типа

- Уникальная микронизированная форма
- Возможность индивидуального подбора дозы
- Оптимальный сахароснижающий эффект
- Длительный опыт применения

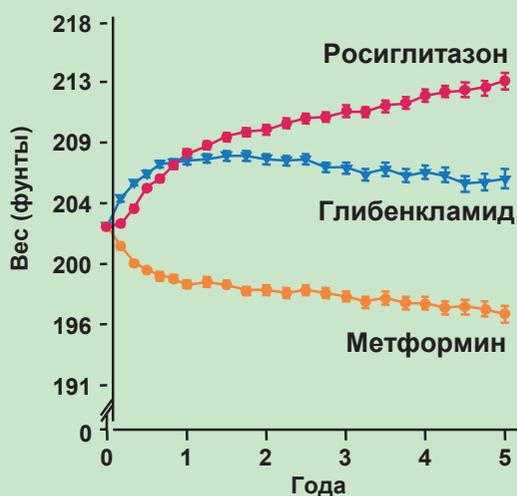
 **БЕРЛИН-ХЕМИ**  
МЕНАРИНИ



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



**Рисунок 1. Химическая структура глибенкламида**



Kahn SE et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.

**Рисунок 2. Влияние глибенкламида на массу тела по сравнению с другими ПССП**

В настоящее время глибенкламид – это единственный ПССМ, терапия которым доказано снижает риск развития хронических осложнений СД 2. Существенным является, что по данным исследования URPSD лечение глибенкламидом позволило снизить риск развития

микрососудистых осложнений на 30% ( $p = 0,015$ ), включая ретинопатию, требующую фотокоагуляции – на 33% ( $p = 0,008$ ). Проблема макрососудистых осложнений СД 2 представляется еще более серьезной: глибенкламид значительно уменьшал частоту инфаркта – на 22% ( $p = 0,056$ ). Благодаря столь выраженному сахароснижающему действию, задокументированному в URPSD длительному опыту применения, отличающему глибенкламид от всех других ПССМ, этот препарат по-прежнему остается золотым стандартом пероральной сахароснижающей терапии и наиболее часто используемым ПССМ (13).

В Российской Федерации применяется как традиционная форма глибенкламида (немикронизированная, 5 мг), так и микроинизированные формы препарата. Ввиду особенностей фармакокинетики и фармакодинамики микроинизированные формы глибенкламида (препарат Манинил®, компания «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) (1,75/3,5 мг) назначаются в настоящее время шире, чем немикронизированная. Большим достоинством микроинизированной формы глибенкламида является быстрая абсорбция (полное высвобождение действующего вещества в течение 5 мин. после растворения) и соответственно полная биодоступность (100%), благодаря чему суточная доза глибенкламида снижается на 30-40% в отличие от традиционной формы глибенкламида 5 мг. Терапевтическая концентрация препарата Манинил® в крови достигается быстро, в течение 15-30 мин. Период полувыве-

дения микроинизированной формы глибенкламида составляет 1,5-3,5 ч; длительность сахароснижающего действия, однако, не соответствует этому периоду и составляет сутки. Благодаря этим фармакокинетическим характеристикам микроинизированные формы глибенкламида можно принимать 1-2 раза в сутки, что удобно для пациентов, а плавное достижение максимальной концентрации через 2,5 часа – на подъеме постпрандиальной гипергликемии – позволяет избежать риска гипогликемий между приемами пищи, что, без сомнения, важно для пожилых пациентов.

Начальная доза микроинизированной формы глибенкламида обычно составляет 1,75-3,5 мг в день, Манинил® необходимо принимать непосредственно перед приемом пищи. Доза препарата постепенно титруется до достижения необходимого терапевтического эффекта – целевых показателей гликемии – не быстрее чем каждые 5-7 дней; если суточная доза составляет 50% от максимальной терапевтической дозы (14 мг/сут.), то рекомендуется 2-кратный прием Манинила.

Глибенкламид метаболизируется с образованием неактивных и активных оксиметаболитов и характеризуется двойным путем выведения: 50% через почки, столько же с желчью. При хронической почечной недостаточности выведение глибенкламида не меняется, однако снижается связывание с белками, вследствие чего возрастает свободная фракция Манинила и риск развития гипогликемии (1).

Всегда следует помнить о возможном риске развития гипогликемических состояний, особенно опасных в пожилом возрасте, на фоне сахароснижающей терапии. Одной из частых причин гипогликемий является быстрое увеличение суточной дозы или неправильно подобранные дозы Манинила, а также нарушение режима питания (резкое ограничение сложных углеводов, пропуск очередного приема пищи) и нерациональная физическая нагрузка.

Пациенты с СД 2 часто имеют различную сопутствующую патологию, поэтому в клинической практике

**Наиболее выгодным является применение Манинила с учетом высокой эффективности, длительного опыта применения и наличия современной микроинизированной формы препарата. Высокую социальную значимость глибенкламида подчеркивают и эксперты ВОЗ, включив его в очередной раз в перечень Основных лекарственных средств – наиболее эффективных, безопасных и выгодных с фармако-экономической точки зрения средств для лечения социально значимых заболеваний; глибенкламид является единственным представителем ПССМ в данном списке.**

необходимо принимать во внимание и проблему лекарственного взаимодействия. Так, при назначении целого ряда препаратов за счет различных механизмов может наблюдаться как усиление, так и ослабление действия глибенкламида, как и других ПСМ: снижают сахароснижающую активность глюкокортикоиды, барбитураты, фенотиазины, тиазидные диуретики, тиреоидные гормоны (супрессивная терапия), эстрогены, гестагены, адреномиметики, производные никотиновой кислоты, рифампицин. Напротив, следующие препараты усиливают сахароснижающее действие: салицилаты, сульфаниламиды, анаболические стероиды, пентоксифиллин, аллопуринол, хлорамфеникол, пиразолоновые производные, клофибрат, безафибрат, ингибиторы моноаминоксидазы, непрямые антикоагулянты, противогрибковые средства системного действия, спиртосодержащие лекарственные средства.

Известно, что 85-90% больных с СД 2 имеют избыточную массу тела или ожирение. Нежелательным побочным эффектом глибенкламида, как и других ПСМ, в ряде случаев может быть прогрессирование ожирения (рисунок 2), что можно уменьшить или предотвратить соблюдением врачебных рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам, что часто не претворяется активно на практике пациентами.

Не возможно обойти вниманием такой важный вопрос, как доступность терапии, в связи как с хроническим характером течения заболевания и необходимостью длитель-

ной сахароснижающей терапии, так и с огромным, постоянно растущим количеством больных СД 2 и непростой экономической ситуацией, сложившейся в нашей стране. В этом плане наиболее выгодным является применение Манинила с учетом высокой эффективности, длительного опыта применения и наличия современной микро-низированной формы препарата. Высокую социальную значимость глибенкламида подчеркивают и эксперты ВОЗ, включив его в очередной раз в перечень Основных лекарственных средств – наиболее эффективных, безопасных и выгодных с фармако-экономической точки зрения средств для лечения социально значимых заболеваний; глибенкламид является единственным представителем ПСМ в данном списке (15).

Противопоказаниями к назначению Манинила являются: СД типа 1, диабет после панкреатэктомии, кетоацидоз, хирургические вмешательства (большие операции), тяжелые инфекции и травмы, аллергии на ПСМ или сходные с ними препараты в анамнезе, тяжелые нарушения функции почек и печени. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации.

У большинства больных СД 2 монотерапия ПССП не обеспечивает долгосрочного эффективного гликемического контроля: по результатам исследования UKPDS монотерапия одним из пероральных сахароснижающих препаратов через 3 года от начала лечения была эффективной только у половины

пациентов, а через 9 лет – лишь у 25%; это приводит к необходимости назначения комбинированной терапии (11). Дальнейшее поддержание компенсации углеводного обмена может быть достигнуто при использовании комбинации из двух-трех ПССП с разным механизмом действия или при добавлении к лечению базального инсулина. Манинил® может эффективно использоваться в комбинированной терапии как с метформинном, тиазо-

При назначении сахароснижающей терапии, не нужно пренебрегать ПСМ – основой фармакотерапии заболевания – Манинилом с длительным опытом клинического применения и доказанной эффективностью, что позволит задержать или отсрочить время появления осложнений заболевания, улучшить прогноз и повысить качество жизни пациентов.

лидиндионами, миметиками инкретина, так и с инсулином (4, 6).

В заключение следует отметить, что при назначении сахароснижающей терапии не нужно пренебрегать ПСМ – основой фармакотерапии заболевания – Манинилом с длительным опытом клинического применения и доказанной эффективностью, что позволит задержать или отсрочить время появления осложнений заболевания, улучшить прогноз и повысить качество жизни пациентов. 

## Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг. 2003.
- Adeghate E., Schatiner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1084 (1): 1-29.
- Aguilar-Bryan L., Nichols C. G., Wechsler S.F. Cloning of the  $\beta$  cell high affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // Science. 1995; 268: 423-6.
- DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern. Med. 1999; 131: 281-303.
- Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia. 2003; 46(1): 3-9.
- Kimmel B., Inzucchi E.M. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update // Clin. Diabetes. 2005; 23 (2): 64-76.
- Massi-Benedetti M. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study // Diabetologia. 2002; 45 (7): S1-4.
- Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // Eur. J. Epidemiol. 1998; 14 (15): 439-45.
- Seino S., Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels // Prog Biophys Mol Biol. 2003; 81 (2): 133-76.
- Siconolfi-Baez L., Banerji M., Lebovitz H. Characterization and significance of sulphonylurea receptors // Diabetes Care. 1990; 13 (suppl. 3): 2-8.
- Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. 1999; 281: 2005-12.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. 1998; 352: 854-65.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34) // Lancet. 1998; 352: 837-53.
- Wild S., Roglic A., Green R. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-53.
- <http://www.who.int/medicines/publication/EML15.pdf>

Т.М. МИЛЕНЬКАЯ,  
д.м.н.,

И.М. ИЩЕНКО  
Эндокринологический  
научный центр РАМН

# Применение препарата Ретиналамин® у больных с диабетической ретинопатией

*Диабетическая ретинопатия (ДР) является распространенным сосудистым осложнением сахарного диабета (СД) и занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к полной потере зрения.*



Широкая распространенность сахарного диабета в развитых странах (4-5% от общей популяции) свидетельствует о росте числа больных диабетической ретинопатией.

Важной проблемой остается диагностика ранних изменений сетчатки и своевременное ее лечение. R. Klein и соавт. (1994) в течение 10 лет изучали взаимосвязь между развитием диабетической ретинопатии и продолжительностью СД. Отмечено, что у больных СД в возрасте до 30 лет после 10-летнего наблюдения ДР развилась в 89% случаев, доля пролиферативной ДР составила 30% (7). Результаты других исследований

показали, что неблагоприятному течению ретинопатии в большей мере способствовал плохой метаболический контроль, а не старение организма больного и продолжительность болезни сахарным диабетом (3, 6, 10).

Некоторые авторы полагают, что на развитие ДР преимущественно влияют биохимические, гемодинамические и гормональные факторы (4, 5, 8, 9). Эти факторы не являются полностью независимыми друг от друга, они взаимодействуют и совместно ответственны за хорошо известные нарушения васкулярной окклюзии, образование микроаневризм, геморрагий, твердых экссудативных очагов и, в конечном итоге, за формирование новообразованных сосудов, витреоретинальных тяжей и отслойку сетчатки.

Повреждающее воздействие гипергликемии на микроциркуляторное русло, в том числе и на сосуды сетчатки, связывают с активацией некоторых биохимических

процессов, протекающих в условиях гипергликемии: неферментного гликирования белков, полиолового пути метаболизма глюкозы и прямой глюкозотоксичностью. Результаты 10-летнего исследования (DCCT) бесспорно доказали, что частый самоконтроль и поддержание уровня глюкозы крови в пределах, близких к нормальным, приводят к значительному снижению риска поздних осложнений. Интенсивная инсулинотерапия также оказала благоприятное воздействие на пациентов. У них прогрессирование ретинопатии выявилось на 54% реже, чем у больных, которые получали традиционную терапию.

В настоящее время возникает вопрос, существуют ли и другие лекарственные препараты, с помощью которых можно уменьшить риск развития ДР. Препарат Ретиналамин® обладает тканеспецифическим многофункциональным действием на сетчатку. Оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, улучшает функциональное взаимодействие пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, стимулирует репаративные процессы, ускоряет процесс восстановления световой чувствительности, оказывает нормализующее действие на коагуляцию крови, обладает выраженным протекторным действием в отношении сосудистого эпителия, а также иммуномодулирующим действием.

Ретиналамин® улучшает метаболизм клеток, способствует оптими-

**Препарат Ретиналамин® обладает тканеспецифическим многофункциональным действием на сетчатку глаза. Оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, улучшает функциональное взаимодействие пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, стимулирует репаративные процессы, ускоряет процесс восстановления световой чувствительности, оказывает нормализующее действие на коагуляцию крови, обладает выраженным протекторным действием в отношении сосудистого эпителия, а также иммуномодулирующим действием.**

зации энергетических процессов и нормализации функций клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов.

Цель исследования – изучить эффективность применения препарата Ретиналамин® у больных с непролиферативной ДР, макулопатией и пролиферативной ДР.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический анализ произведен у 42 больных СД (25 женщин и 17 мужчин). Из них: 20 больных СД 1 типа в возрасте от 28 до 45 лет (средний возраст  $34,2 \pm 3,3$ ), продолжительность СД от 14 до 26 лет (в среднем  $19,5 \pm 4,3$ ) и 22 больных СД 2 типа в возрасте от 48 до 70 лет (средний возраст  $62,3 \pm 6,7$ ), продолжительность заболевания от 9 до 32 лет (в среднем  $18,97 \pm 3$ ) (см. таблицу). Во всех группах у больных СД гликированный гемоглобин (HbA1c) составил не выше 8%.

При сравнении показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных СД 1 типа и СД 2 типа, уровень гликированного гемоглобина был несколько выше у пациентов СД 1 типа. У них отмечены суточные колебания уровня сахара в крови. Повышение уровня холестерина в крови отмечено у 7 больных СД 2 типа.

Все пациенты находились на стационарном или амбулаторном обследовании и лечении в Эндокринологическом научном центре и в Межобластном лазерном офтальмологическом центре на базе Ярославской областной клинической больницы в период с 2005 по 2008 гг. Всем больным проводилась лазерная коагуляция сетчатки.

### ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование органа зрения включали:

- определение остроты зрения при узких зрачках, при необходимости подбор коррекции;

**Таблица. Общая характеристика больных СД (n = 42)**

Показатель	Больные СД 1 типа (n = 20)	Больные СД 2 типа (n = 22)
Пол (м/ж)	9/11	8/14
Возраст (лет)	$34,2 \pm 3,3$	$62,3 \pm 6,7$
Длительность диабета (лет)	$19,5 \pm 4,3$	$18,97 \pm 3$
HbA1c (%)	$7,9 \pm 2,6$ (6,7-10,6)	$7,3 \pm 1,8$ (5,8-8,4)
Холестерин в крови (ммоль/л)	$4,3 \pm 1,7$ (3,9-5,9)	$5,6 \pm 1,2$ (4,8-6,5)

- определение уровня внутриглазного давления тонометром Маклакова;

- исследование полей зрения (на периметре Гольдмана);

- исследование переднего отдела глаза (роговица, радужка, угол передней камеры глаза).

Дальнейшее исследование проводилось при широком зрачке, если позволял уровень внутриглазного давления:

- биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью целевой лампы SL-30 фирмы «Orton»;

- обратная и прямая офтальмоскопия (офтальмоскопы фирмы Keller или Sckepens-Pomeranceff MIRA) осуществлялась последовательно от центра до крайней периферии, во всех меридианах, с тщательным осмотром диска зрительного нерва и макулярной области;

- фотографирование глазного дна: область диска зрительного нерва, макулярная и парамаккулярные области, 2-3 парацентральные зоны или локальные участки выраженных патологических изменений.

Через 4-6 месяцев при повторных осмотрах были зафиксированы те же самые участки глазного дна и визуально проведена сравнительная характеристика сосудистых изменений на глазном дне в динамике.

### ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕТЧАТКИ (ЭФИ)

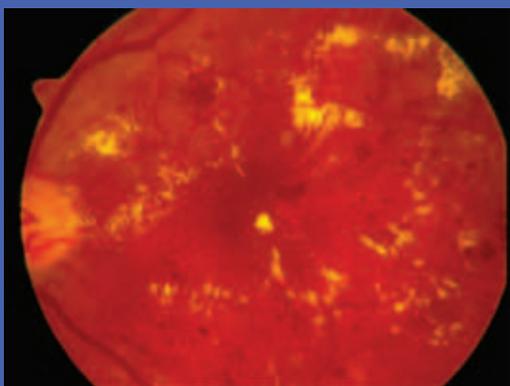
К ЭФИ при глазных осложнениях СД приходится прибегать для оценки функционального состояния сетчатки. Преимущества ЭФИ, по мнению А.И. Богословского, заключаются в объективности,

высокой чувствительности, а также возможности относительно независимо изучать реакции на световой раздражитель структур зрительно-нервного пути на всех уровнях. Электрофизиологическое исследование включало регистрацию волны «В» ЭРГ, воспроизведение частоты светового ритма (ВЧСР), определение световой чувствительности зрительного анализатора по порогу возникновения электрического фосфена. Наиболее информативными при диабетических изменениях сетчатки считается электроретинография (ЭРГ) как общая, так и ритмическая. В практической ЭРГ принято оценивать только волны «а» и «b». Волна «а» – негативная, показывает функцию фоторецепторов в начальной части позднего рецепторного потенциала. За волной «а» следует позитивная волна «b», отражающая электрическую активность биполярных и мюллеровских клеток сетчатки. Для определения активности колбочковой системы используется регистрация ритмической ЭРГ. Принцип исследования основан на том, что колбочковая система реагирует на значительно большую частоту стимулов (до 100 Гц), чем палочковая, которая способна реагировать на ритм мельканий не более 25 Гц. Ритмическая ЭРГ может изменяться при ДР раньше, чем возникает негативная динамика волны «b», и обычно коррелирует с тяжестью ДР.

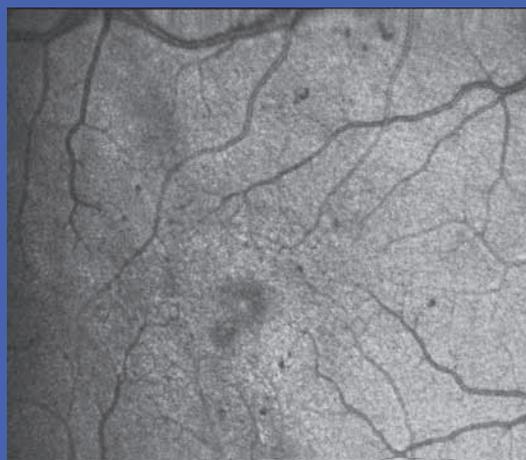
### КОМПЬЮТЕРНАЯ ПЕРИМЕТРИЯ (ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ)

Компьютер работает по трем типам программ: пороговым, скрининговым и автоматическим. Ис-





**Рисунок 1.** Непролиферативная диабетическая ретинопатия, макулопатия



**Рисунок 2.** Непролиферативная диабетическая ретинопатия с начальными изменениями на глазном дне

следование занимает много времени (15 мин. и более), однако дает уникальную информацию о функции сетчатки, т.к. позволяет выявлять не только сужения поля и скотомы, но и любые депрессии в поле зрения и их численное значение.

В зависимости от изменений на глазном дне все больные разделены на следующие группы.

**I группа** – составляет 24 больных СД 2 типа с непролиферативной ДР и макулопатией, которым проводилась лазерная коагуляция сетчатки в сочетании с применением препарата Ретиналамин® (n = 24).

**II группа** составляет 18 больных СД 1 типа с пролиферативной ДР, которым проводилась лазерная коагуляция сетчатки в сочетании с применением препарата Ретиналамин® (n = 18).

### **БОЛЬНЫЕ С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ, МАКУЛОПАТИЕЙ**

Все больные предъявляли жалобы на снижение зрения, особенно в центре, искажение предметов, у части больных наблюдалось нарушение цветоощущения, что документально подтверждено данными компьютерной периметрии.

У 15 больных (30 глаз) из 24 с непролиферативной ДР, макулопатией на глазном дне были обнаружены: множество ретинальных геморрагий в виде точек, пятен и штрихов, расположенные парамакулярно; микроаневризмы; неравномерное расширение капилляров в основном в парамакулярной зоне. У этих пациентов диск зрительного нерва был бледно-розовым с нечеткими границами и с расширением вен. Твердые экссудативные очаги желтого цвета с четкими границами обычно располагались вдоль сосудов или парамакулярно. При осмотре этих больных с помощью контактной линзы и щелевой лампы в этих участках обнаружен отек сетчатки, расположенный локально, в зоне скопления твердых экссудативных очажков (рисунок 1). У этих пациентов острота зрения – от 0,2 до 0,6. У 9 больных на глазном дне были более выражен-

ные: большое количество твердых экссудативных очагов, диффузный отек сетчатки распространялся на парамакулярную и макулярную области (рисунок 2). У больных с поражением макулярной области отмечено резкое снижение зрения. У 2 наблюдаемых больных на одном глазу обнаружены мягкие экссудативные очаги по ходу темпоральных сосудов и кнутри от диска зрительного нерва. У этих пациентов острота зрения от 0,08 до 0,2. Таким образом, острота зрения больных I группы в среднем –  $0,25 \pm 0,42$ .

### **БОЛЬНЫЕ С ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДР**

Часть больных II группы не предъявляли жалоб на снижение зрения, изменения на глазном дне выявили при скрининге. Жалобы на резкое снижение зрения были у больных с выраженными изменениями.

У 13 больных (26 глаз) из 18 с пролиферативной ДР на глазном дне было множество ретинальных геморрагий, наблюдались извитость сосудов, расширение и неравномерность вен, рост новообразованных сосудов в плоскости сетчатки с небольшими фиброзными изменениями. Острота зрения данных пациентов от 0,2 до 0,7. На одном глазу выявлена непролиферативная ДР. У 5 больных из 18 на глазном дне отмечены грубые пролиферативные изменения, с витреоретинальными тяжами и частичной тракцией сетчатки. У этих больных часто повторялись кровоизлияния в стекловидное тело. Таким пациентам удалось провести неполный курс лазерной коагуляции из-за помутнений в стекловидном теле и тракционной отслойки сетчатки (рисунок 4). Острота зрения у данных больных от 0,01 до 0,1. В целом острота зрения во II группе в среднем –  $0,2 \pm 0,47$ . Микрососудистые изменения на глазном дне были на обоих глазах практически симметричными. Из 24 больных только у 2 наблюдали на одном глазу непролиферативную диабетическую ретинопатию, а на втором – препроли-

**Ретиналамин®**, полученный по уникальной отечественной технологии из сетчатки глаза крупного рогатого скота, содержит комплекс низкомолекулярных пептидов, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон, достаточный для проникновения через гемато-офтальмический барьер.



# РЕТИНАЛАМИН®

*Регенерация сетчатки возможна!*



## *Показания к применению:*

- Центральные и периферические тапеторетинальные абiotрофии
- Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии
- Диабетическая ретинопатия
- Ретинопатия недоношенных детей
- Посттравматические и поствоспалительные центральные дистрофии сетчатки
- Первичная открытоугольная глаукома (оптическая нейропатия)
- Постоперационная реабилитация больных с отслойкой сетчатки
- Состояние после лазерной гиперкоагуляции сетчатки
- Профилактика ретротромбоза сосудов сетчатки
- Системная нейропротекция органа зрения (в сочетании с Кортиксином)



Регистрационное удостоверение № ЛС-000684 от 02.09.2005



**Телефон горячей линии:**

8-800-333-43-76

(звонок по России бесплатный)

[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

феративную форму. У 18 больных с пролиферативной ДР только на одном глазу была непролиферативная ДР.

Ретиналамин<sup>®</sup>, полученный по уникальной отечественной технологии из сетчатки глаза крупного рогатого скота, содержит комплекс низкомолекулярных пептидов, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон, достаточный для проникновения через гематофтальмический барьер.

Ретиналамин<sup>®</sup> – лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора во флаконах – 5 мг, рег. № 99/ 212/ 7. ООО «Герофарм», Санкт-Петербург.

Ретиналамин<sup>®</sup> 5 мг растворяли в 1,0 мл 0,5% раствора новокаина или в 1 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия, вводили по 0,5 мл раствора парабульбарно (оба глаза) через день № 10. Переносимость препарата была хорошей. Повторный курс проводили через 6 месяцев.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1 месяц после назначения препарата Ретиналамин<sup>®</sup> на 18,7% улучшилась острота зрения у больных I группы и 21,4% – у больных II группы. У всех больных отмечено также уменьшение количества твердых экссудативных очагов, ретинальных геморрагий, уменьшился отек сетчатки. Пациенты II группы отметили уменьшение плавающих помутнений, улучшение цветоощущения.

Через 2 месяца после назначения препаратов острота зрения улучшилась на 22,4% у больных I группы в среднем от  $0,25 \pm 0,42$  до  $0,3 \pm 0,36$ ; на 19,3% – у больных

II группы в среднем от  $0,2 \pm 0,17$  до  $0,25 \pm 0,3$ . Улучшение после курса препарата Ретиналамин<sup>®</sup> отмечали чаще у больных СД 1 типа.

Спустя 6 месяцев после лечения в I и II группе отмечена стойкая стабилизация остроты зрения, наблюдалось уменьшение абсолютных и относительных скотом на 5-10 у 17 больных (70,8%) I группы и у 7 больных II группы (44,4%). На глазном дне – значительное рассасывание твердых экссудативных очагов, уменьшение отека сетчатки, частичное рассасывание плавающих помутнений.

В среднем обнаружено повышение амплитуды и уменьшение латентности волн «а» и «в» общей ЭРГ и ЭРГ на красный свет, а также повышение амплитуды ритмической ЭРГ на 30 Гц. Это свидетельствует об определенном улучшении функционального состояния сетчатки (фоторецепторов и биполярных клеток) на фоне проводимого лечения.

При сравнении показателей фотоснимков участков глазного дна отмечено рассасывание твердых экссудативных очагов, ретинальных геморрагий.

Через 12 месяцев стойкая стабилизация процесса отмечена у 15 (62,5%) больных I группы и у 10 больных (55,5%) II группы. Ухудшение наблюдали у 3 больных I группы и 4 больных II группы. У этих больных увеличилось количество твердых экссудативных очагов, ретинальных геморрагий. Всем проводилась дополнительно лазерная коагуляция сетчатки.

Через 2 года стойкая стабилизация процесса была отмечена у 17 (70,8%) больных I группы и 13 (72,2%) больных II группы.

У этих пациентов изменения на глазном дне в период наблюдения (до 2 лет) не прогрессировали. Острота зрения сохранялась прежней. Больные СД стали более внимательно следить за уровнем сахара в крови, показателями артериального давления.

В течение 2 лет прогрессирование изменений на глазном дне отмечено у 3 пациентов. Из них у одного появился рост неоваскуляризации парапапиллярно. Снижение остроты зрения не выявлено. У 2 больных этой группы увеличился отек сетчатки в макулярной области, острота зрения снизилась на 0,2-0,3, при этом у этих больных также наблюдали повышения уровня сахара и холестерина в крови. Дополнительно этим больным была проведена повторная лазерная коагуляция. После проведения лазерной коагуляции наблюдали улучшение на глазном дне, рассасывание твердых экссудативных очагов, ретинальных геморрагий и уменьшение отека сетчатки. У 3 больных II группы отмечено прогрессирование, повторялись кровоизлияния в стекловидное тело. Этим больным проводили операцию – витрэктомия.

Таким образом, у больных с непролиферативной ДР, макулопатией и пролиферативной ДР назначение препарата Ретиналамин<sup>®</sup> в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки дает возможность в течение длительного периода сохранять стойкую стабилизацию процесса на глазном дне в 70,8% и 72,2% случаях.

Проведенные исследования подтверждают значимость и необходимость применения Ретиналамина в терапии патологии сетчатки. 

## Литература

1. Александрова Т.Е., Александров Е.И. Результаты применения Ретиналамина в лечении туберкулезных хориоретинитов // Вест.Офтальм. 2007; № 2: с. 25-28.
2. Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов при лечении диабетической ретинопатии // СПб: Автореф. дис. к.м.н. 1999.
3. Abrahamian H., Hornlein B., Gurdet C., Willinger C., Zaruba E., Irsigler K. Insulin – dependent diabetes mellitus: «EURODIAB IDDM Complications Study» – results from the Vienna center // Wien. Klin. Wochenschr. 1994; Vol. 106, № 5: 136-140.
4. Charles A., Garcia M.D., Richard S. Ruiz MD Ocular Complication of Diabetes // Clinical Symposia. 1992; Vol. 44: 2-3.
5. Dosso A.A., Bonvin E.R., Leuenberger P.M. Effectiveness of treatment of diabetic macular edema by laser photocoagulation // Klin.Monatsbl. Augenheilkd. 1994; Vol. 204, № 5: 316-318.
6. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.L. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. The long-term incidence of macular edema // Ophthalmology. 1995; Vol. 102, № 1: 7-16.
7. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy // Arch.Ophthalmol. 1994; Sep. 112(9): 1217-1228.
8. E.M. Kohner, M. Porta. Screening for diabetic retinopathy in Europe: a field guide- book // London, Italy. 1992; 51.
9. Kohner E.M., Patel V., Rassam S.M. Role of blood and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy // Diabetes. 1995; Vol. 44, № 6: 603-607.
10. Tan M.H., MacLean D.R. Epidemiology of diabetes mellitus in Canada // Clin.Invest. Med. 1995; Aug. 18(4): 240-246.

Диабетическая ретинопатия является ведущей причиной слепоты и, согласно оценкам, имеется практически у 50 млн из 200 млн лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа во всем мире

В настоящее время самые эффективные стратегии лечения диабетической ретинопатии основываются на ранней диагностике заболевания и своевременном назначении медикаментозного лечения, направленного на достижение оптимального контроля уровней гликемии и артериального давления (АД) (1, 2).

Тем не менее такие вмешательства не позволяют предотвратить развитие или прогрессирование диабетического поражения глаз. Ввиду отсутствия эффективных лекарственных препаратов основное место в лечении диабетической ретинопатии в течение вот уже многих лет занимает лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) (3).

Однако, хотя лазерная терапия и помогает сохранить зрение, она часто приводит к сужению поля зрения и снижению остроты центрального зрения. В настоящее время крайне необходимы лекарственные вещества, которые способны замедлять развитие или останавливать прогрессирование диабетической ретинопатии.

Исследования, целью которых является поиск такого лекарственного вещества, проводятся достаточно активно. Одно из самых успешных и интересных – это исследование



- двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- приняли участие 9795 пациентов с диабетом 2 типа
- более 5 лет наблюдения

Результаты, полученные в этом исследовании, наглядно показали, что фенофибрат эффективно снижал прогрессирование как ДР (5, 6):

- фенофибрат достоверно снижает общее число вмешательств с проведением ЛКС на 37% ( $p = 0,0003$ );
- фенофибрат уменьшает практически вдвое (на 49%,  $p = 0,0002$ ) потребность в ЛКС у пациентов с неустановленной ДР на момент включения в исследование (при учете всех курсов лазерной терапии).

Фенофибрат достоверно снижает потребность в первичной ЛКС при ДР:

- на 31% в общей группе ( $p = 0,0002$ );
- на 31% у пациентов с макулопатией ( $p = 0,002$ );
- на 30% у пациентов с пролиферативной ДР ( $p = 0,015$ );
- снижает на 79% частоту прогрессирования ДР ( $p = 0,004$ ).

Различия были достоверны уже через 8 месяцев терапии независимо от исходного уровня липидов, контроля гликемии и АД.

Исследование FIELD впервые доказало высокодостоверное влияние лекарственного средства на конечные точки – количество лазерных коагуляций у пациентов с ДР.

**Исследование показало, что у пациентов с СД 2 типа терапия фенофибратом достоверно снижает риск развития и прогрессирования ретинопатии, что позволяет рассматривать данный препарат как важный компонент лечения всех категорий пациентов с СД 2 типа, как с впервые выявленным заболеванием, так и тех, которые уже получают стандартное лечение (4).**

*Обзор подготовил д.м.н., профессор А.М. Мкртумян*

#### Список литературы

1. 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; 352: 837-53.
2. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. 1998; 317: 703-13.
3. Neubauer A.S., Ulbig M.W. Laser treatment in diabetic retinopathy // Ophthalmologica. 2007; 221: 95-102.
4. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial // Lancet. 2007; 370: 1687-97.
5. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardio-vascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. 2005; 366: 1849-1861.
6. Kim J., Ahn J.H., Kim J.H. et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // Exp. Eye Res. 2007; 84: 886-893.

# ТРАЙКОР 145 мг

ФЕНОФИБРАТ

**ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Всего 1 таблетка в сутки  
В любое удобное время

**В**идимые эффекты  
терапии

- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии<sup>1</sup>
- На 47% снижает ампутации по причине диабета<sup>1</sup>
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза<sup>2</sup>



1. FIELD Study substudy, 2008  
2. DAIS Study, 2001



119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
Тел.: (495) 411-69-11; факс: (495) 411-69-10  
E-mail: info@solvay-pharma.ru  
http://www.solvay-pharma.ru

А. Н. БЕГМА,  
И. В. БЕГМА

Федеральное бюро  
медико-социальной  
экспертизы

# Нейротрофический аспект действия $\alpha$ -липоевой кислоты в терапии синдрома диабетической стопы

*Известно, что включение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты (АЛК) в комплексное лечение диабетической полинейропатии (ДПН) обеспечивает выраженное нейропротекторное действие и достаточный энергетический метаболизм нервной ткани, восстанавливая тем самым нормальный аксональный транспорт в нервных волокнах и уменьшая тяжесть нейропатических расстройств. Назначение препарата Берлитион®300 при условии соблюдения длительности проводимого лечения на фоне компенсации СД 2 типа позволяет получить значительный клинический эффект при различных формах диабетической полинейропатии и ее последствиях в виде синдрома диабетической стопы.*

**В** основе развития большинства случаев синдрома диабетической стопы лежит диабетическая полинейропатия (ДПН). ДПН – это клиническое состояние, характеризующееся определенной симптоматикой (боль, парестезии) или проявляющееся признаками поражения периферических нервов (утрата чувствительности стоп). Как правило, клинические симптомы диабетической полинейропатии развиваются спустя 5-10 лет от начала основного заболевания (что не всегда совпадает с моментом постановки диагноза), а нарушения функционального состояния периферической нервной системы регистрируются у 60-80% больных сахарным диабетом. Частота выявляемости ДПН возрастает у больных с большей давностью диабета и степенью гипергликемии, которая являет-

ся основной причиной ее развития. Вместе с тем у некоторых пациентов с длительным течением сахарного диабета ДПН может отсутствовать, тогда как у части пациентов с небольшим стажем заболевания и относительно хорошим контролем уровня гликемии ДПН выявляется, что свидетельствует о возможном участии генетических факторов, кодирующих различные патогенетические звенья ее развития.

Считается, что улучшение контроля гликемии предотвращает прогрессирование ДПН, хотя не приводит к ее обратному развитию. Диабетическая нейропатия не только наиболее часто встречающееся позднее осложнение сахарного диабета, снижающее качество жизни больного, но и серьезный фактор риска развития других поздних осложнений этого заболевания, и прежде всего – синдрома диабетической стопы, диабетической ретинопатии и нефропатии. Риск развития инфаркта миокарда увеличивается в 2 раза, патологии почек в 17 раз, а гангрены нижних конечностей – в 20 раз. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости СД, поэтому будет возрастать количество больных со «стажем» диабета 5 и более лет, которые имеют высокий риск развития синдрома диабетической стопы.

Причиной диабетической нейропатии является прогрессирующая дегенерация афферентных и эфферентных нервных волокон в результате действия сосудистых и метаболических факторов, но ведущую роль играет гликозилирование белков нейротубулинов, которые осуществляют аксональный транспорт

и во многом определяют трофику нервных волокон и проведение нервных импульсов. Это связано с усугубляющимся угнетением нервной проводимости с последующим структурным повреждением и гибелью нейронов.

Кроме того, при хронической гипергликемии происходит избыточное образование гликированных белков в эндоневральных кровеносных сосудах, что ухудшает кровоснабжение нерва и способствует накоплению свободных радикалов. При СД происходит ослабление процессов антиоксидантной защиты, поэтому образующиеся свободные радикалы с большей интенсивностью повреждают эндотелий и нервные волокна. Большая длина периферических нервных волокон нижних конечностей (до 2 метров) определяет высокую потребность в бесперебойной подаче нервных импульсов. Если же на их пути образуется пораженный участок, то импульс до стопы не доходит. Метаболические изменения преимущественно затрагивают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают такие известные симптомы диабетической нейропатии, как парестезии и боли.

Патологической основой формирования нейропатии является нарушение функции проведения нервных импульсов аксонами периферических нервов (феномен спрутинга). Известно, что за счет проведения возбуждения по нервам обеспечивается нейротрофическое действие, в том числе поддержание целостности мышечных клеток.

Клинически диабетическая нейропатия проявляется в форме пораже-

ния периферической нервной системы и сопровождается мышечной слабостью, гипорефлексией вплоть до полного отсутствия рефлексов, онемением и парестезиями конечностей, болями в стопах и нижней части ног, преимущественно в состоянии покоя и ночью. Наиболее часто у больных выявляют жалобы на симметричное нарушение болевой, вибрационной и температурной чувствительности по типу носков и выпадение ахилловых рефлексов.

Из самых типичных, коварных и опасных нервных расстройств, подстерегающих больного диабетом, наиболее серьезным и часто встречающимся является синдром диабетической стопы. По определению ВОЗ диабетическая стопа представляет собой «инфекцию, язву и/или деструкцию мягких тканей, связанную с неврологическими нарушениями, снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести».

Синдром диабетической стопы (СДС) поражает около 8-10% больных сахарным диабетом. В 10 раз чаще СДС развивается у лиц с 2 типом сахарного диабета. При этом очень важно отметить, что у 47% больных лечение начинается позднее, чем это необходимо. Результатом являются ампутации конечностей, увеличивающие смертность больных в 2 раза и повышающие дальнейшую стоимость лечения и реабилитации больных в 3 раза. Частота нетравматических ампутаций у больных с СД в 10-15 раз выше, чем в популяции. А больничная летальность при «высоких» ампутациях составляет 45-50%. При этом 5-летняя выживаемость оставшихся в живых лишь около 50%.

Клиническая симптоматика ДПН во многом зависит от стадии развития заболевания. На ранних стадиях преобладает достаточно яркая картина. Пациенты жалуются на чувство онемения, жжение, боли, покалывания, парестезии и т.д. в стопах или голенях. При этом объективные признаки нарушения чувствительности могут быть незначительными или вообще отсутствовать. На более поздних стадиях субъективные симптомы, напротив, проявляются не так ярко, как в дебюте, однако при

объективном обследовании обнаруживаются. Жалобы пациента не всегда отражают степень тяжести ДПН, для объективной оценки необходимо провести клиническое неврологическое обследование. С этой целью наиболее широко применяются исследование различных видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной), а также оценка коленных и ахилловых рефлексов. При этом вибрационная чувствительность определяется с помощью градуированного камертона с частотой вибрации 128 Гц или биотензиометра в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание 1-го пальца). Тактильная чувствительность определяется с помощью стандартизованного 10-граммового монофиламента. Температурная чувствительность исследуется стандартным цилиндром типтерм. Изменение болевой чувствительности определяется с помощью «тупой» иглы или специальных приборов, позволяющих стандартизировать укол: неврологической ручки (Neuropen) или зубчатого колеса (Pin-Wheel). Сухожильные коленный и ахиллов рефлексы определяются неврологическим молоточком. Для определения степени тяжести ДПН проводится количественная оценка имеющихся расстройств. Количественная оценка сенсорных расстройств может проводиться в соответствии со шкалой НДС (Нейропатический дисфункциональный счет), разработанной M.J. Young в 1986 г. и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета. Однако наиболее объективной оценкой тяжести ДПН, по нашему мнению, является электромиография (ЭМГ).

Основой терапии является воздействие на главную причину, приводящую к развитию нейропатии, – оптимальный контроль гликемии. В некоторых случаях успешная компенсация основного заболевания приводит к спонтанному регрессу нейропатии. Однако достаточно часто клиницисты наблюдают рефрактерные случаи нейропатии. Нередко обнаруживается отсутствие прямой корреляции между тяжестью основного заболевания и степенью сопут-

ствующей нейропатии, а также влияние дополнительных факторов (эндогенные и экзогенные) на развитие и течение нейропатии. Поэтому другим стратегическим направлением является воздействие на известные звенья патогенеза и дополнительные факторы, влияющие на течение нейропатии. Эти мероприятия включают:

- антиоксидантную терапию;
- витаминотерапию (приоритет отдается витаминам группы В);
- вазоактивные препараты.

Основным патогенетическим методом терапии ДПН в настоящее время считается назначение препаратов из группы антиоксидантов. Одним из наиболее мощных природных антиоксидантов является липоевая (тиоктовая) кислота, в чистом виде полученная в 1951 году. Тиоктовая кислота содержится в продуктах питания: это ткани животных с высоким обменом веществ (сердце, печень, почки), а также в овощах (шпинат, брокколи, томаты, брюссельская капуста, горох). Кроме того, тиоктовая кислота может синтезироваться в митохондриях клеток человека. Позднее было установлено, что она представлена в качестве кофактора во многих полиферментных комплексах, которые катализируют окислительное декарбоксилирование ряда  $\alpha$ -кетокислот (пируват,  $\alpha$ -кетоглутарат и др.). Антиоксидантная терапия воздействует как на неврологический дефицит, так и на интенсивность болевого синдрома. Одним из наиболее эффективных антиоксидантов на данный момент признана  $\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК), которая образуется в организме естественным путем. У людей АЛК синтезируется в печени и других тканях. Изначально АЛК была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в последнее десятилетие было обнаружено, что АЛК и промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота – являются мощными антиоксидантами. В связи с тем что АЛК является как жиро-, так и водорастворимым субстратом, она обладает способностью к воздействию на оксидантный стресс в клеточных мембранах и в цитозоле. 

Целью настоящего исследования послужила оценка влияния АЛК на скорость заживления ран. Исследование проводилось у двух групп пациентов с язвенным поражением стоп при СДС. Исследование проводилось в Центре «Диабетическая стопа» в Клинике ФБ МСЭ. В основной группе комплексное лечение включало α-липоевую кислоту (Берлитион®300, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим назначением 600 мг таблетированной формы в сутки в течение 4 недель. Контрольная группа пациентов получала терапию без использования этого препарата и включало так же, как и в первой группе, назначение антибактериальной терапии (1-2 препарата) с учетом определения чувствительности микрофлоры при микробиологическом исследовании посева из раны, компенсацию углеводного обмена (пероральные сахароснижающие препараты), разгрузку пораженной конечности, вазоактивную терапию у больных с нейроишемической и ишемической формами СДС (сулодексид), перевязки с антисептическими растворами.

В исследование было включено 59 больных (15 мужчин и 44 женщины). Основная группа пациентов состояла из 32 больных (9 мужчин и 23 женщины) с сахарным диабетом 1 типа у 4 пациентов, 2 типа – у 18 пациентов. Нейропатическая форма синдрома диабетической стопы диагностирована у 17 больных, нейроишемическая форма – у 13, ишемическая – у 2. Стаж диабета составил в среднем 14,8 лет. Контрольную группу составили 27 человек, из них 6 мужчин, 21 женщины. СД типа 1 – у 2 больных, 25 человек с СД типа 2. Длительность заболевания составила 15,3 лет. Нейропатической формой страдали 16 человек, ише-

мической – 1, нейроишемической – 10 человек.

Распространенность и глубина язвенных дефектов оценивалась по Вагнеру. В наше исследование включены те пациенты, язвенный дефект которых оценен как Вагнер 2-4. Нейропатия оценивалась по шкале НДС. При этом изменение болевой чувствительности определяли иглой, вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание 1-го пальца). Температурную чувствительность исследовали стандартным цилиндром тип-терм. Тактильная чувствительность определялась с помощью стандартизованного 10-граммового монофиламент. Сухожильные коленный и ахиллов рефлексы определялись неврологическим молоточком. Для оценки периферического кровотока проводилось доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей, с расчетом плече-лодыжечного индекса. У всех пациентов определяли уровень компенсации углеводного обмена измерением уровня сахара крови стандартной методикой 6 раз в сутки. Скорость закрытия язвенного дефекта определялась по расчету его площади и глубины в миллиметрах один раз в 3 дня в течение 4 недель. Оценку нейропатии проводили дважды: до и после лечения.

Хирургическое лечение включало первичную или вторичную радикальную обработку гнойной раны, некрэктомию, низкие ампутации.

Результаты проведенного открытого исследования продемонстрировали сокращение сроков раневого процесса на первом (фаза экссудации) и на втором (фаза грануляции) этапах в основной группе пациентов. Пациенты, получавшие Берлитион®300, отмечали улучшение общего

самочувствия больных в I группе по сравнению с контрольной. При оценке нейропатии по шкале НДС в основной группе количество баллов к концу лечения снизилось на 4,3 + 3, а в контрольной группе – на 1,4 + 2 балла. Если в группе пациентов, получающих терапию без препарата Берлитион®300, очищение раны наступало лишь к 22-27 суткам, то в основной группе раны очищались уже через 9-15 дней, то есть скорость заживления ран возрастала примерно в 1,5 + 3 раза. У больных, перенесших низкие ампутации с нейропатической формой СДС (основная группа), раньше начиналась III фаза раневого процесса (фаза эпителизации), примерно на 6-9 сутки. У больных с нейроишемической и ишемической формой СДС на фоне терапии препаратом Берлитион®300 отторжение краевых некрозов происходило к 10-14 суткам, т.е. раньше, чем у больных II группы.

Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата Берлитион®300.

Таким образом, очевидно, что включение препарата Берлитион®300 в комплексное лечение язвенных дефектов стоп у больных с СДС позволяет не только уменьшить проявления нейропатии и способствует восстановлению всех видов чувствительности, но и ускоряет заживление язвенных дефектов, уменьшает длительность заживления ран, тем самым сокращая сроки лечения больного как в стационаре, так и на этапе амбулаторного долечивания. Целесообразно также назначение препарата Берлитион®300 пациентам с длительным стажем сахарного диабета, поскольку α-липоевая кислота воздействует на окислительный стресс, лежащий в основе формирования язвенно-некротических изменений. 

## Литература

1. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медикосоциальная реабилитация и организация медикосоциальной помощи больным с синдромом диабетической стопы. М.: Дисс. докт. мед. наук. 2001.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998; с. 138.
3. Бегма А.Н., Бегма И.В. Современные взгляды на метаболическую терапию диабетической полинейропатии. М.: Фарматека. 2005; № 12.
4. Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Метод. рекомендации. М.: Медпрактика-М. 2002; с. 36.
5. Котов С.В., Калинин И.Г., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия // М.: Медицина, 2000; с. 232.
6. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М: Боргес. 2007; с. 198.
7. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Рагозин А.К. Перспективы клинического применения α-липоевой кислоты. М., 2001.
8. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? // Antioxid Redox Signal 2005; 7(7-8): 1032-9.
9. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999; Aug; 22 (8): 1296-301.
10. Boulton A., Connor H., Cavanagh P. The foot in diabetes // UK: Wiley, 1994.
11. Malinska D, Winiarska K. Postepy Hig Med Dosw (Online). Lipoic acid: characteristics and therapeutic application // Zaklad Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Uniwersytet Warszawski. 2005; 59: 535-43.

# Берлитион® 300

α-липоевая кислота

**АНТИОКСИДАНТ  
НУЖНОГО КАЛИБРА!**



- ❁ **Восстанавливает все виды чувствительности нервных волокон<sup>1</sup>**
- ❁ **Улучшает эндоневральный кровоток<sup>2</sup>**
- ❁ **Снижает выраженность моторного дефицита<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Удовиченко О. В. «Диабетическая нейропатия и ее роль в развитии синдрома диабетической стопы», *Consilium Medicum* № 9, 2008.

<sup>2</sup>Ковражкина Е. А. «Возможности и перспективы применения берлитиона для лечения алкогольной полинейропатии», № 2, 2004.

<sup>3</sup>Аль-Замиль М. Х. «Применение препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии», *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* № 2, стр. 27–30, 2008.



БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

С.В. ВОРОБЬЕВ

д.м.н., профессор

Ростовский  
государственный  
медицинский университет

г. Ростов-на-Дону

# Комментарии к заявлению консенсусной группы экспертов Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов в области сахарного диабета 2 типа: алгоритм контроля гликемии

*В начале осени 2009 г. опубликован взгляд американских эндокринологов на алгоритм контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (1). Это событие является достаточно интересным как с точки зрения времени публикации, так и с точки зрения содержания.*

**П**ринципы, положенные в основу этого алгоритма, довольно просты и конкретны. По мнению авторов, для всех пациентов с сахарным диабетом основное значение имеет модификация образа жизни (питание и физическая нагрузка). Устранение ожирения или избыточного веса, а также выработка активного образа жизни – все это может привести к значимому лечебному эффекту.

Также интересно, что в качестве основной цели лечения рекомендуется достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), составляющего 6,5%. Эта цель должна быть адаптирована для

конкретного пациента с учетом различных факторов: сопутствующих заболеваний, длительности сахарного диабета, сведений о гипогликемии, способности распознавать гипогликемию, степени образованности, мотивации и приверженности пациента рекомендациям, возраста, ограничений прогнозируемой продолжительности жизни и использования других лекарственных препаратов. Эффективность терапии должна оцениваться часто, например каждые 2-3 месяца, с определением HbA1c, просмотром записей о самоконтроле глюкозы крови. По мнению авторов, приоритет должен отдаваться безопасности и эффективности, а не стоимости лекарственных препаратов как таковой, поскольку цена лекарственной терапии составляет лишь небольшую часть стоимости всей помощи, оказываемой пациенту с сахарным диабетом.

Авторы подчеркивают, что алгоритм лечения должен быть максимально простым, чтобы получить признание у врачей, добиться использования его в клинической практике и оценить его пользу. Он должен способствовать повышению образования клиницистов и

помогать проводить лечение на месте его применения.

## ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ HbA1c

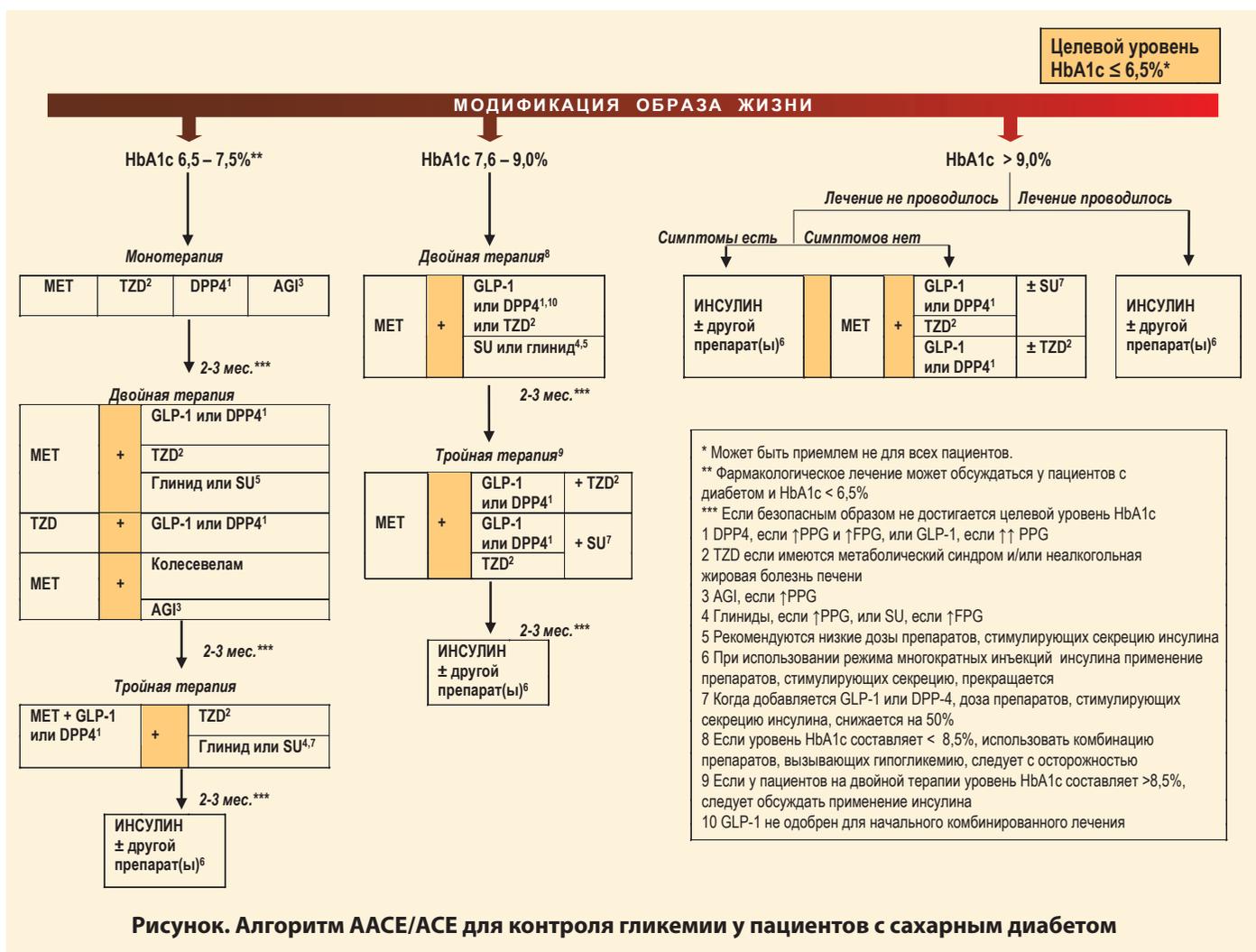
Обоснование для целевого уровня HbA1c, составляющего 6,5%, представлено в Рекомендациях по сахарному диабету Американской ассоциацией клинических эндокринологов (2007 г.).

Исследования ACCORD (2) и VADT (3) подтвердили, что последовательно более низкие уровни HbA1c коррелируют со снижением риска микроваскулярных и макроваскулярных осложнений. Недавно проведенный мета-анализ 5 проспективных РКИ (рандомизированных контролируемых исследований) показал, что суммарному уровню HbA1c менее 6,6% соответствует значимо меньшая частота коронарных событий и случаев смерти, чем уровню 7,5%. Данные исследования также показали, что риск кардиальных событий и смерти более высок у пациентов с гипогликемическими эпизодами (особенно при тяжелой гипогликемии), отношение польза/риск терапии последовательно снижается по мере увеличения продолжительности сахарного диабета. Поэтому у пациентов с длительностью сахарного диабета более 12 лет использование интенсифицированной терапии может быть, по крайней мере, относительно противопоказано (исследование VADT).

Авторы считают, что один из самых важных аспектов предлагаемого алгоритма состоит в настоящей рекомендации в отношении тщательного мониторинга терапии (каждые 2-3 месяца) и ее

**Тиазолидиндионам может отдаваться предпочтение у пациентов с очевидной инсулинорезистентностью или клиническими признаками «метаболического синдрома», а также у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование RECORD доказывает высокую эффективность и сравнимую безопасность росиглитазона. Возможно их применение в раннем периоде.**




**Таблица 1. Сокращения, используемые на рисунке**

Сокращение	Класс препаратов	Международное непатентованное (дженерическое) наименование	Торговое название
<b>AGI</b>	Ингибиторы α-глюкозидазы	Акарбоза (Acarbose) Миглитол (Miglitol)	Precose Glyset
<b>DPP4</b>	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4)	Ситаглиптин (Sitagliptin) Саксаглиптин (Saxagliptin)	Januvia Onglyza
<b>GLP-1</b>	Миметики инкретина (Агонисты глюкагоноподобного пептида-1)	Экзенатид (Exenatide)	Byetta
<b>MET</b>	Бигуаниды	Метформин (Metformin)	Metformin (дженерик), Glucophage XR, Glumetza, Riomet, Fortamet
<b>SU</b>	Производные сульфонилмочевины	Глибурид (Glyburide) Глипизид (Glipizide) Глимепирид (Glimepiride)	DiaBeta, Glynase, Micrinase Glipizide (дженерик), Glucotrol, Glucotrol XL Amaryl
<b>TZD</b>	Тиазолидиндионы	Росиглитазон (Rosiglitazone) Пиоглитазон (Pioglitazone)	Avandia® Actos
Сокращения	Определение	Комментарий	
<b>FPG</b>	Глюкоза плазмы натощак	После воздержания от пищи ночью, по крайней мере в течение 8 часов	
<b>PPG</b>	Постприандиальный уровень глюкозы	Через 2 ч после еды	

<sup>8</sup> Существуют следующие комбинации препаратов в одной таблетке: ситаглиптин + метформин (Janumet), пиоглитазон + метформин (ActoPlus Met), росиглитазон + метформин (Avandamet), репаглинин + метформин (Prandi Met), глипизид + метформин (Metaglip и дженерические наименования) и глибурид + метформин (Glucovance и дженерические наименования).  
 Примечание: в алгоритме указаны препараты, зарегистрированные в США

усиления вплоть до достижения целевого уровня HbA1c.

### **СТРАТИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУЩЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ HbA1c**

Если у пациента уровень HbA1c составляет 7,5% или ниже, существует возможность достигнуть целевого уровня HbA1c (6,5%) с помощью монотерапии. Если монотерапия не позволяет достигнуть этой цели, то обычно переходят к двойной, а затем к тройной терапии; на последнем этапе должна начинаться инсулинотерапия с применением или без применения дополнительных средств.

Если у пациента уровень HbA1c составляет от 7,6% до 9%, нужно начинать лечение с двойной терапии, поскольку шансы достижения цели с использованием одного препарата отсутствуют. Если двойная терапия оказывается недостаточной, следует начать тройную терапию, а затем и инсулинотерапию с применением или без применения дополнительных пероральных препаратов.

Если у пациента уровень HbA1c составляет больше 9%, то вероятность достижения целевого уровня HbA1c (6,5%) мала, даже если используется двойная терапия. Если у данного пациента отсутствуют клинические симптомы, можно начинать лечение с тройной терапии, например, основывающейся на комбинации метформина и миметика инкретина (или ингибитора дипептидилпептидазы-4) с производным сульфонилмочевины или тиазолидиндиона. Однако, если у данного пациента имеются клинические симптомы или терапия с применением указанных препаратов оказалась недостаточной, то уместно начать инсулинотерапию с применением или без применения дополнительных пероральных препаратов.

В тех случаях, когда в соответствии с данным алгоритмом пока-

зана терапия инсулином (см. рисунок), можно использовать любой из следующих 4 общих подходов:

- базальный инсулин – аналог инсулина длительного действия (гларгин, детемир) – обычно применяют 1 раз в день;

- готовые смеси инсулинов с использованием быстродействующего аналога и протамина (NovoLog® Mix, Humalog® Mix) обычно применяют 2 раза в день перед завтраком и обедом, но иногда используют только перед основным приемом пищи;

- базально-болюсный режим или многократные инъекции в течение дня с использованием быстродействующих аналогов инсулина – аспарт (NovoLog®), лиспро (Humalog®) или глупизин (Apidra®) – совместно с аналогом инсулина длительного действия, гларгином (Lantus®) или детемиром (Levemir®);

- «прандиальный» режим применения инсулина, включающий использование аналогов быстродействующего инсулина без применения базального или длительно действующего инсулинового компонента. Это возможно, если у пациента применяется сенситайзер инсулина (метформин), который обеспечивает адекватный контроль уровня глюкозы в плазме натощак.

Авторы рекомендуют по возможности не использовать традиционный («R») человеческий инсулин или инсулин NPH («N») в связи с тем, что эти препараты инсулина не обладают достаточно предсказуемой динамикой действия, которая адекватно имитирует нормальный физиологический профиль секреции.

### **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ УРОВНИ HbA1c СОСТАВЛЯЮТ ОТ 6,5% ДО 7,5%**

**Монотерапия.** У пациента с уровнем HbA1c в пределах 6,5-7,5% существует вероятность достиже-

ния целевого уровня HbA1c (менее 6,5%) в результате использования одного препарата. В этом алгоритме рекомендуются метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы. Метформин, благодаря безопасности и эффективности, является «краеугольным камнем» монотерапии. Авторы отмечают, что у некоторых пациентов с сахарным диабетом и уровнями HbA1c < 6,5% применение фармако-терапии также может обсуждаться. При таком уровне HbA1c использование препаратов, стимулирующих секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины или меглитинид / «глинид»), не рекомендуется.

Тиазолидиндионам может отдаваться предпочтение у пациентов с очевидной инсулинорезистентностью или клиническими признаками «метаболического синдрома», а также у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование RECORD (4) доказывает высокую эффективность и сравнимую безопасность росиглитазона. Возможно их применение в раннем периоде.

Если монотерапия в отношении достижения целевого уровня HbA1c неэффективна даже после соответствующего титрования дозы, следует переходить к двойной терапии.

**Двойная терапия.** Авторы считают, что у большинства пациентов «краеугольным камнем» двойной терапии должен быть метформин, что обусловлено его эффективностью. Когда метформин противопоказан, в качестве «фундамента» двойной терапии могут назначаться тиазолидиндионы. Поскольку метформин и тиазолидиндион будут действовать как сенситайзеры инсулина, вторым компонентом двойной терапии обычно является миметик инкретина, ингибитор дипептидилпептидазы-4, глинид или производное сульфонилмочевины. Агонист глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 безопаснее глинидов или производных сульфонилмочевины в отношении риска гипогликемии. Несмотря на риск побочных желудочно-кишечных эффектов (которые обычно транзиторны)

**У пациента с уровнем HbA1c в пределах 6,5-7,5% существует вероятность достижения целевого уровня HbA1c (менее 6,5%) в результате использования одного препарата. В этом алгоритме рекомендуются метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы.**



Труднее удержать контроль длительно

## Достижение целевого уровня - это просто

Комбинированный препарат Авандии с метформинном обеспечивает улучшение гликемического контроля 1, 2

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ АВАНДИЯ® И АВАНДАМЕТ®

Пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препаратов Авандия и Авандамет перед назначением препаратов. АВАНДИЯ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П № 013617/01-2003.

АВАНДАМЕТ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР 000979

АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ: ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гипогликемические средства для перорального применения.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАНОЕ ИМЯ: АВАНДИЯ: росиглитазон.

АВАНДАМЕТ: росиглитазон + метформин.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ. АВАНДИЯ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 2 мг, 4 мг, 8 мг росиглитазона малеата. АВАНДАМЕТ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг/500 мг, 2 мг/500 мг, содержащие 1 мг или 2 мг росиглитазона и 500 мг метформина гидрохлорида соответственно.

Код АТХ. АВАНДИЯ: A10BG. АВАНДАМЕТ: A10BD02

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. АВАНДИЯ: Лечение сахарного диабета типа 2. В качестве монотерапии у пациентов, для которых лечение с помощью регулирования диеты и физических нагрузок является неэффективным, а также в комбинации с производными сульфонилмочевины, или метформина с целью улучшения контроля гликемии. Для улучшения гликемического контроля Росиглитазон можно применять также в комбинации с метформинном и производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия). АВАНДАМЕТ: Сахарный диабет типа 2 при неэффективности диеты или монотерапии тиазолидиндионом или метформинном, а также пациентов, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндионом и метформина. Авандамет может быть использован в комбинации с производными сульфонилмочевины (трекомпонентная комбинация) для гликемического контроля.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально.

АВАНДИЯ: 4 мг 1 раз в сутки. Через 6-8 недель доза может быть увеличена до 8 мг в сутки (8 мг 1 раз или 4 мг 2 раза в сутки). АВАНДАМЕТ: 4 мг/1000 мг в сутки. Суточная доза комбинации росиглитазон/метформин может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля над гликемией у пациента. Повышение дозы должно быть постепенным до максимальной суточной 8 мг росиглитазона/2000 мг метформина. Препараты можно принимать независимо от еды. Прием Авандамета во время или после еды уменьшает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные метформинном.

**Показания к коррекции.** АВАНДИЯ: специальная коррекция дозы не требуется. АВАНДАМЕТ: коррекция дозы должна быть основана на данных о функции почек, которую следует постоянно контролировать. Пациенты с нарушением функции почек. АВАНДИЯ: с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности. АВАНДАМЕТ: противопоказан. Пациенты с нарушением функции печени. АВАНДИЯ: противопоказана при умеренном или тяжелом нарушении. АВАНДАМЕТ: противопоказан. Дети и подростки: не рекомендованы.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** АВАНДИЯ: Повышенная чувствительность к росиглитазону или другим компонентам препарата, сахарный диабет типа 1; умеренное или тяжелое нарушение функции печени; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; сердечная недостаточность в том числе в анамнезе; функционального класса I - IV по классификации NYHA; совместное применение с инсулином. Не рекомендовано совместное применение с нитратами. С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность.

АВАНДАМЕТ: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе; функционального класса I - IV по классификации NYHA; совместное применение с инсулином; острые или хронические заболевания, приводящие к гипоксии тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок); почечная недостаточность; эпилепсия; острая алкогольная интоксикация; диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома; почечная недостаточность (при концентрации креатинина в сыворотке более 135 мкмоль/л у мужчин и более 100 мкмоль/л у женщин) и/или клиренс креатинина менее 70 мл/мин; острые состояния с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок); внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Не рекомендуется совместное применение с нитратами.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Лактацидоз АВАНДАМЕТ: редкое, но серьезное метаболитическое осложнение, которое может возникнуть вследствие комбинации метформина, преимущественно у больных с клинически значимыми нарушениями функции почек. Функция почек АВАНДАМЕТ: Необходим регулярный мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови. Задержка жидкости и сердечная недостаточность. Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, которая ухудшает течение хронической сердечной недостаточности. В очень редких случаях задержка жидкости может проявляться в виде быстрого и чрезмерного увеличения массы тела. Пациенты должны наблюдать на предмет развития симптомов, связанных с задержкой жидкости в организме. При усугублении кардиологического статуса следует отменить Авандию или Авандамет.

Назначение росиглитазона, также как и других пероральных сахароснижающих препаратов, не рекомендуется при остром коронарном синдроме. Данные о возможности росиглитазона повышать риск развития ишемии миокарда недостаточны. Ретроспективный анализ краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (пациенты плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными сахароснижающими препаратами различий в частоте ишемических событий не отмечено. Повышенный риск развития ишемии миокарда, ассоциированный с росиглитазоном, не подтвердился в дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, сравнивающих росиглитазон метформин и сульфонилмочевину. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена.

**Авандамет™**  
росиглитазона малеат/метформин

Сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может увеличивать риск появления отеков. Применение росиглитазона в составе тройной терапии ассоциируется с увеличением риска задержки жидкости и развития СН. Рекомендуется усиленное наблюдение и коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины при необходимости.

Мониторинг функции печени. Имеются редкие сообщения о нарушении функции печени при приеме росиглитазона. Терапия не должна инцидировать, если исходно отмечается повышение концентрации фермента АЛТ более, чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы. Увеличение массы тела. Рекомендуется тщательный мониторинг. Анемия. Лечение росиглитазоном может сопровождаться уменьшением уровня гемоглобина. Риск развития анемии увеличивается при исходно сниженных значениях гемоглобина. Гипогликемия. АВАНДИЯ: Риск развития увеличивается при сочетании применения с препаратами сульфонилмочевины или в качестве тройной терапии. Может потребоваться коррекция дозы сульфонилмочевины. Хирургические вмешательства. АВАНДАМЕТ: необходимо отменить за 48 ч до плановой операции с общей анестезией и возобновить не ранее чем через 48 ч после операции. Применение контрастных средств, содержащих йод. АВАНДАМЕТ: следует отменить до контрастного рентгенологического исследования или во время него, и возобновить его прием можно не ранее 48 часов после процедуры, и только после подтверждения нормальной функции почек. Женщины предменопаузального возраста с отсутствием овуляций. Вследствие повышения чувствительности к инсулину, лечение данными препаратами жабрами в предменопаузе с ановуляцией и резистентностью к инсулину может привести к возобновлению овуляции. Такие пациентки могут забеременеть.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.**

При сочетании применения с ингибиторами СУРЭС (инг. Гепферазол) или индукторами фермента СУРЭС (инг. Рф-амидин), необходимо проводить тщательный контроль уровня глюкозы в крови и изменять в случае необходимости дозу росиглитазона. При острой алкогольной интоксикации на фоне лечения комбинацией росиглитазон-метформин повышается риск развития лактацидоза. Требуется более частый контроль гликемии и коррекция дозы при необходимости при сочетании применения препаратов, влияющих на уровень гликемии, таких как глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты, диуретики, ингибиторы АПФ.

Беременность и лактация. Не рекомендованы. Возможный риск для человека неизвестен.

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И/ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ.** Не влияют.

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ,** регистрируемые в двойных-слепых клинических испытаниях (частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто (>10%), часто (1-10%), иногда (0,1-1%). Росиглитазон монотерапия (АВАНДИЯ): часто: анемия, гиперхолестеринемия; иногда: гипертоническая, гипертриглицеридемия, увеличение веса, повышение аппетита, парестезия, метеоризм, глюкозурия. Росиглитазон + метформин (АВАНДАМЕТ или как комбинация отдельных препаратов): часто: анемия, гипогликемия, метеоризм, тошнота, рвота, гастрит; иногда: гипертриглицеридемия, ухудшение течения СН, гиперхолестеринемия, увеличение веса, анорексия, запор, отеки.

Росиглитазон + сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): часто: тромбоцитопения, анемия, гипогликемия, увеличение веса, гипертриглицеридемия, головноекружение, отек лица, отеки; иногда: лейкопения, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение аппетита, одышка, метеоризм, нарушение функции печени, усталость. Росиглитазон + метформин + сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): очень часто: гипогликемия; часто: анемия, гиперхолестеринемия, увеличение веса, гипертоническая, тошнота, отеки; иногда: гранулоцитопения, анорексия, головная боль, головокружение, сердечная недостаточность, диспепсия, миалгия.

В долгосрочном исследовании у женщин, получавших монотерапию росиглитазоном, было выявлено увеличение частоты случаев переломов костей (ступни, локти и руки). Риск переломов должен приниматься во внимание при лечении пациентов росиглитазоном, особенно женщин.

**ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ.** В настоящее время нет данных о передозировке Авандии. В клинических исследованиях добровольцы хорошо перенесли пероральные дозы росиглитазона до 20 мг. Передозировка метформина может приводить к развитию лактацидоза, который является неотложным медицинским состоянием и требует лечения в условиях стационара. В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента.

Для выведения из организма лактата и метформина следует использовать гемодиализ, однако росиглитазон не удаляется посредством гемодиализа.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Глакс Вэллком С.А., Испания.

Адрес производителя:

Glaxo Wellcome Production, Z.I du Terras, Mayenne, France / Глакс Вэллком Продакшн, Z.I ду Тера, Майенн, Франция

Перед применением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Дополнительная информация о препарате в России:

121614, Москва ул. Крылатская, д.17, Бизнес-центр «Крылатские холмы», 5 этаж.

Тел.: (495)777-89-00, Факс: (495)777-89-04

Литература

1. Kahn S, Haffner S, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43. Erratum in N Engl J Med 2007;356:1387-88.

2. Hamann A et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 6-13

**gsk** GlaxoSmithKline

**Таблица 2. Краткие сведения об основных достоинствах и недостатках препаратов**

	ПРЕПАРАТЫ*									
	Метформин (MET)	Ингибиторы DPP4	Агонисты GLP-1 (миметики инкретина)	Производные сульфонилмочевины (SU)	Глиниды**	Тиазолидиндионы (TZD)	Колесевелам	Ингибиторы α-глюкозидазы (AGI)	Инсулин	Прамлинтид
<b>ДОСТОИНСТВА</b>										
Снижение постпрандиального уровня глюкозы (PPG)	Слабое	Умеренное	Умеренное или значительное	Умеренное	Умеренное	Слабое	Слабое	Умеренное	Умеренное или значительное	Умеренное или значительное
Снижение уровня глюкозы натощак (FPG)	Умеренное	Слабое	Слабое	Умеренное	Слабое	Умеренное	Слабое	Нейтральны	Умеренное или значительное	Слабое
Влияние на неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD)	Слабое	Нейтральны	Слабое	Нейтральны	Нейтральны	Умеренное	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален
<b>РИСКИ</b>										
Гипогликемия	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренное	Слабое	Нейтральны	Нейтрален	Нейтральны	Умеренное или значительное	Нейтрален
Желудочно-кишечные симптомы	Умеренные	Нейтральны	Умеренные	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренные	Умеренные	Нейтрален	Умеренные
Риск использования при почечной недостаточности	Значительный	Снижение дозы	Умеренный	Умеренный	Нейтральны	Слабое	Нейтрален	Нейтральны	Умеренный	Неизвестно
Противопоказания при печеночной недостаточности или предрасположенности к лактоацидозу	Значительные	Нейтральны	Нейтральны	Умеренные	Умеренные	Умеренные	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален
Сердечная недостаточность / отеки	Противопоказаны при СН	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Слабое или умеренное Противопоказаны при СН	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален, если не применяется совместно с TZD	Нейтрален
Увеличение массы тела	Умеренное благоприятное действие	Нейтральны	Умеренное благоприятное действие	Слабое	Слабое	Умеренный	Нейтрален	Нейтральны	Слабый или умеренный	Благоприятное действие
Риск переломов	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренный	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален
Лекарственные взаимодействия	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренные	Умеренные	Нейтральны	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален

Примечание: \* используемые здесь сокращения соответствуют сокращениям, приведенным на рисунке 1 (алгоритм); СН – сердечная недостаточность;

\*\* термин «глиниды» имеет отношение к репаглиниду и натеглиниду. В таблице указаны препараты, зарегистрированные в США.

и необходимость двукратных инъекций в течение дня, агонист глюкагоноподобного пептида-1 предпочтителен, так как обладает несколько большей эффективностью в отношении снижения постпрандиальных колебаний уровня глюкозы в сравнении с ингибитором дипептилпептидазы-4, а также в связи с тем, что примерно у 30% пациентов отмечается значительное уменьшение веса. Комбинация тиазолидиндиона с метформинном ранее использовалась широко и была признана эффективной, но ей свойственен риск неблагоприятных явлений, связанный с применением обоих препаратов. Авторы отдают этой комбинации больший приоритет по сравнению с глинидом или производными сульфонилмочевины вследствие меньшего риска гипогликемии и большей гибкости во времени применения в течение дня. Необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты любого из этих препаратов при назначении их конкретному пациенту (см. Таблицу 2, а также последние данные, приводящиеся в инструкциях по

применению данных препаратов). Достоинства препаратов (таблица 2), выделены на основании основных влияний: на уровень глюкозы натощак, постпрандиальный уровень глюкозы и на безалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). Выделены 8 основных категорий недостатков. Интенсивность окраски ячеек таблицы 2 отражает относительную степень преимуществ или недостатков.

**Тройная терапия.** Авторы рассматривают шесть следующих вариантов выбора тройной терапии, которые в схематичном виде представлены на рисунке 1:

- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + тиазолидиндион;
- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + глинид;
- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + производное сульфонилмочевины;
- метформин + ингибитор дипептилпептидазы-4 + тиазолидиндион;
- метформин + ингибитор дипептилпептидазы-4 + глинид;
- метформин + ингибитор дипептилпептидазы-4 + производное сульфонилмочевины.

Метформин выбран в качестве «краеугольного камня» тройной терапии. Вторым предпочтительным компонентом является агонист глюкагоноподобного пептида-1 эксенатид вследствие безопасности, почти полного отсутствия риска гипогликемии (стимуляция им инсулина зависит от уровня глюкозы), а также его потенциальной способности вызывать снижение веса. В качестве третьего компонента тройной терапии может быть избран тиазолидиндион, глинид или производное сульфонилмочевины. Эти средства рекомендуются с целью минимизации риска гипогликемии. Комбинация с метформинном, особенно в случае одновременного применения миметика инкретина, может отчасти помочь противодействовать увеличению веса, часто возникающему в случае использования глинидов, производных сульфонилмочевины и тиазолидиндиона.

**Инсулинотерапия.** Когда с помощью тройной терапии не удается достигнуть контроля гликемии, вполне вероятно, что превышена способность бета-клеток секре-

тировать инсулин, и поэтому возникает необходимость в инсулинотерапии. В этом случае можно начинать терапию с помощью базального инсулина, готовой смеси инсулинов, прандиального или базально-болюсного инсулина. Авторы подчеркивают, что производные сульфонилмочевины и глиниды в случае применения прандиального инсулина должны отменяться, поскольку постпрандиальные колебания глюкозы обычно лучше поддаются коррекции с помощью быстродействующего аналога инсулина или готовой смеси инсулинов.

**Базальный инсулин.** В США препаратом выбора для начальной инсулинотерапии считается базальный инсулин длительного действия. Инсулин гларгин и инсулин детемир, безусловно, предпочтительнее человеческого инсулина НРН, поскольку кривая их действия в зависимости от времени почти лишена пиков, и они характеризуются большим постоянством эффекта на протяжении времени, что сопровождается меньшим риском гипогликемии.

**Повышение образования пациента.** Авторы считают, что переход к инсулинотерапии предоставляет подходящую возможность для повышения образования пациента в отношении модификации образа жизни, диеты, физических нагрузок, веса (снижение или поддержание) и других аспектов знаний о сахарном диабете, в том числе о профилактике, выявлении и лечении гипогликемии. Кроме того, могут быть модифицированы цели терапии, рассмотрена необходимость влияния на другие часто сопутствующие факторы риска (например, артериальную гипертензию, дислипидемию, курение и стресс) и целесообразность применения низких доз аспирина, ингибиторов ангиотензин-превращающего

фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, а также статинов.

### **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ УРОВНИ HbA1C СОСТАВЛЯЮТ ОТ 7,6% ДО 9,0%**

Лечение пациентов, уровни HbA1c у которых находятся в диапазоне 7,6-9,0%, сходно с только что описанным выше, за исключением того, что можно обойтись без использования монотерапии и перейти непосредственно к двойной терапии, так как в этой группе эффективность монотерапии маловероятна. Авторы рекомендуют внести некоторые изменения в двойную или тройную терапию у этой группы пациентов (по сравнению с пациентами, уровень HbA1c у которых составляет  $\leq 7,5\%$ ), ввиду необходимости в более эффективном лечении.

**Тройная терапия.** Если с помощью двойной терапии целевой уровень HbA1c не достигается, должен добавляться третий препарат. Варианты выбора тройной терапии при этом диапазоне HbA1c сходны с вариантами, рекомендуемыми для пациентов с более низкими значениями HbA1c. Авторы рассматривают следующие 5 вариантов выбора:

- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + тиазолидиндион;
- метформин + ингибитор дипептидазы-4 + тиазолидиндион;
- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + производное сульфонилмочевины;
- метформин + ингибитор дипептидазы-4 + производное сульфонилмочевины;
- метформин + тиазолидиндион + производное сульфонилмочевины.

### **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ УРОВЕНЬ HbA1C СОСТАВЛЯЕТ > 9,0%**

**Комбинированная терапия.** У пациентов с HbA1c > 9%, ранее не получавших лекарственной терапии, достижение целевого уровня HbA1c ( $\leq 6,5\%$ ) с помощью 1, 2 или даже 3 препаратов (кроме инсулина) маловероятно. Если у пациента нет симптомов, особенно в случае относительно недавнего начала сахарного диабета, существует обоснованная вероятность сохранения некоторой функции эндогенных бета-клеток, что позволяет предполагать достаточность двойной или тройной терапии. Авторами рассматриваются следующие 8 вариантов выбора:

- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1;
  - метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + производное сульфонилмочевины;
  - метформин + ингибитор дипептидазы-4;
  - метформин + ингибитор дипептидазы-4 + производное сульфонилмочевины;
  - метформин + тиазолидиндион;
  - метформин + тиазолидиндион + производное сульфонилмочевины;
  - метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + тиазолидиндион;
  - метформин + ингибитор дипептидазы-4 + тиазолидиндион.
- Достаточно логичный алгоритм при всех своих положительных сторонах требует детального обсуждения и учета специфических факторов различных регионов, но он требует внимания каждого врача-эндокринолога, что позволит направить лечение больного по эффективному пути. 

*Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline. Мнение автора может не совпадать с мнением компании GlaxoSmithKline*

## **Литература**

1. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of clinical endocrinologists\american college of endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // Endocrine practice. 2009; № 6 September, October, Vol: 15.
2. Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2008; 358: 2545-2559.
3. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (published correction appears in N Engl J Med. 2009; 361:1024-1025, 1028) // N. Engl. J. Med. 2009; 360: 129-139.
4. Home P.D. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // Lancet. 2009; 373: 2125-2135.

Е.Н. ОСТРОУХОВА,  
Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА,  
Ю.Ш. ХАЛИМОВ

Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

Военно-медицинская  
академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург

# Препараты сульфонилмочевины: рациональный выбор в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

*Сахарный диабет (СД) является распространенным заболеванием, которое признано экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией. В настоящее время в мире насчитывается более 250 миллионов больных диабетом. По прогнозам ученых при сохранении существующих темпов роста заболеваемости количество больных СД через 10-15 лет может достичь 330 млн. Предполагается, что фактическая распространенность заболевания в 2-3 раза превышает зарегистрированную. Необходимо отметить, что около 90% больных диабетом составляют пациенты с СД 2 типа (4, 7, 9).*

**Л**ечение сахарного диабета может быть успешным лишь при комплексном подходе и должно включать обучение больного, психологическую помощь, рациональное питание и повышение физической активности (изменение образа жизни), применение сахароснижающих препаратов, коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемии, артериальной гипертензии, ожирения) и осуществление регулярного самоконтроля показателей гликемии, артериального давления и липидного спектра крови.

К числу важнейших нерешенных проблем современной клинической диабетологии относят низкую эффективность сахароснижающей терапии в реальной клинической практике. Действительно, целевых значений показателей углеводного обмена по данным национальных систем здравоохранения разных

стран мира достигают в среднем лишь 50% больных, страдающих СД 2 типа. По этой причине современная сахароснижающая терапия, которая является наиболее важным направлением в комплексной терапии СД 2 типа, должна отвечать следующим критериям: иметь патогенетическую направленность, быть обоснованной с позиций доказательной медицины, осуществляться до цели, что предполагает раннюю фармакотерапию, раннюю рациональную комбинацию сахароснижающих препаратов и раннюю инсулинизацию, быть безопасной с точки зрения риска развития гипогликемий и сердечно-сосудистых осложнений (4, 8, 23, 27).

В настоящее время известно, что в основе развития СД 2 типа лежат несколько основных дефектов: снижение чувствительности инсулинзависимых тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность), повышение продукции глюкозы печенью и нарушение глюкозозависимой секреции инсулина. Понятие «инсулинорезистентность» определяется как состояние, при котором требуется повышенное количество инсулина для нормального функционирования инсулинзависимых тканей. Поэтому развивающаяся в ответ на инсулинорезистентность гиперинсулинемия в определенной степени является адаптивным процессом, направленным на поддержание нормогликемии (6, 8). Однако в дальнейшем возникает секреторная недостаточность, снижение массы  $\beta$ -клеток и нарастающая инсулинопения. Таким образом, развитию СД 2 типа предше-

ствует довольно длительный период (около 10 лет), когда нарушения углеводного обмена могут быть выявлены только при углубленном исследовании и проявляются инсулинорезистентностью и адаптивной гиперинсулинемией. При этом уровни глюкозы натощак и после еды остаются в пределах нормы. По мере развития и прогрессирования инсулинопении сначала возникают нарушения толерантности к глюкозе, которые в большинстве случаев остаются недиагностированными, а затем, при более значительном снижении секреции инсулина, развивается гипергликемия, что позволяет установить диагноз СД (рисунк 1).

Установлено, что в момент постановки диагноза СД 2 типа масса  $\beta$ -клеток уже снижена примерно на 50% преимущественно за счет повышения активности апоптоза, преобладающего над процессами неогенеза и репликации. Следовательно, значительное снижение секреции инсулина на момент диагностики СД 2 типа у больных обусловлено как нарушением функции, так и снижением массы панкреатических  $\beta$ -клеток.

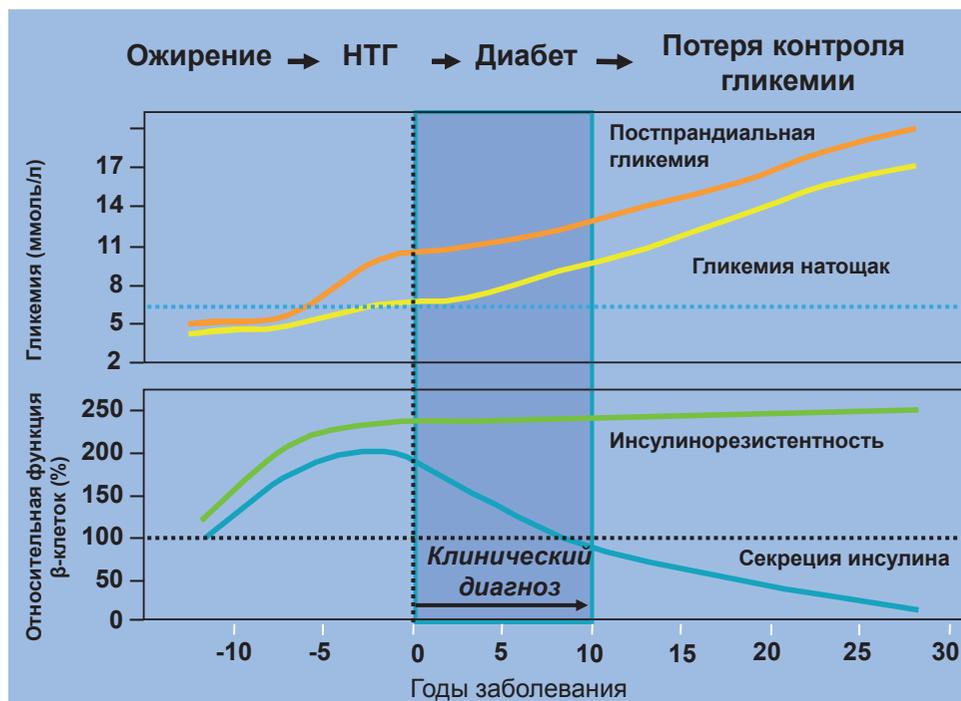
В основе секреции инсулина лежит механизм закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов ( $K_{ATP}$ -каналов) сарколеммы  $\beta$ -клетки в ответ на поступление глюкозы в клетку, что ведет к ее деполяризации и открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, через которые в клетку устремляются ионы кальция (рисунк 3). Повышение внутриклеточной концентрации кальция вызывает процесс

высвобождения инсулина путем дегрануляции  $\beta$ -клеток, степень которой может быть различной, что определяет возможность значительной вариабельности скорости секреции инсулина. Это является важным механизмом регуляции функционирования  $\beta$ -клеток, который позволяет восстанавливать запас инсулина после воздействия гипергликемии.

При СД 2 типа длительно существующая гипергликемия приводит к десенситизации  $\beta$ -клеток, которая возникает не только в ответ на поступление глюкозы в клетку, но и к действию других секретогенов, а также нарушению восстановления функционального резерва  $\beta$ -клеток. В результате в панкреатических островках исчезают зрелые (наполненные инсулином) клетки, готовые к секреции. На фоне хронической гипергликемии механизм секреции инсулина  $\beta$ -клетками может нарушиться необратимо.

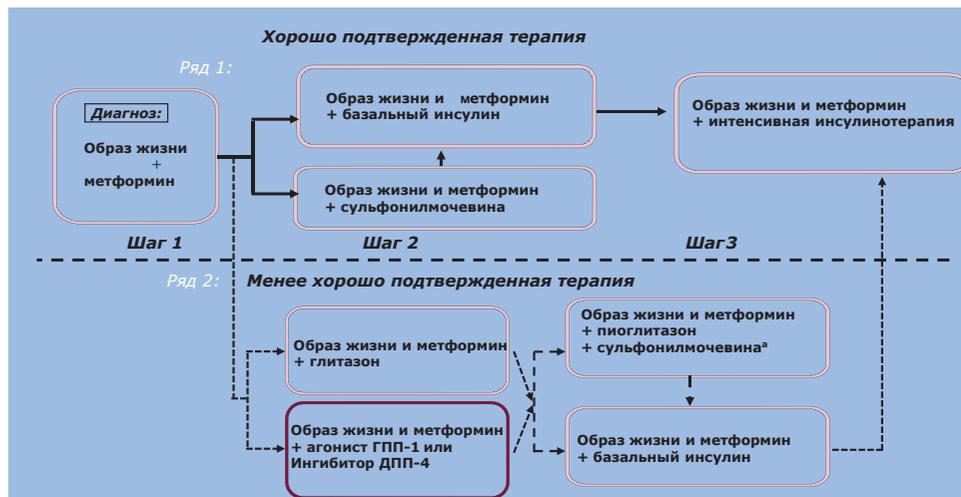
Кроме того, в последние годы установлено, что инсулинорезистентность сама по себе может способствовать снижению секреции инсулина, так как  $\beta$ -клетки имеют рецепторы к инсулину, при снижении чувствительности которых нарушается аутокринная регуляция синтеза и соответственно секреция инсулина (20).

Исходя из особенностей естественного развития заболевания больным СД 2 типа патогенетически оправдано раннее назначение препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, а также стимулирующих его секрецию. Согласно существующему алгоритму лечения больных СД 2 типа (рисунок 2), первым этапом лечения является модификация образа жизни с одновременным назначением метформина – препарата, влияющего прежде всего на механизмы центральной (повышенная продукция глюкозы печенью) и периферической (сниженная утилизация глюкозы мышцами и жировой тканью) инсулинорезистентности (4, 21). Как препарат первого выбора, метформин характеризуется высокой сахароснижающей активностью, значительной доказательной базой, безопасностью, невысокой



Адаптировано из Bergenstal R.M. et al. Diabetes mellitus, carbohydrate metabolism and lipid disorders. In Endocrinology. 4th ed. 2005

**Рисунок 1. Инсулинорезистентность и дисфункция  $\beta$ -клеток – фундаментальные звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа**

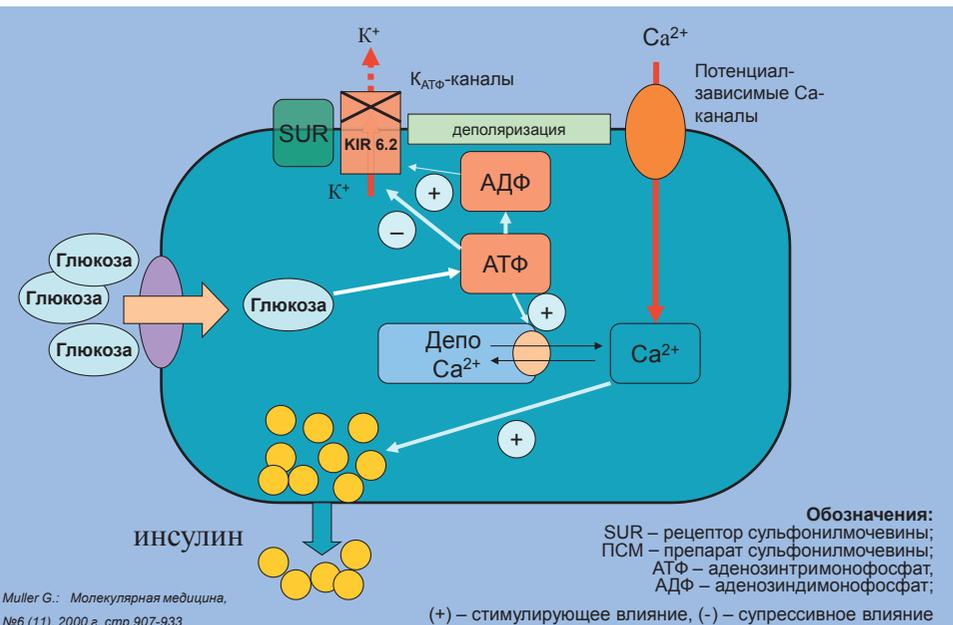


Nathan D. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, №1. – P. 193-203

**Рисунок 2. Алгоритм лечебной тактики при СД 2 типа (АДА/ЕАСД, 2009)**

стоимостью, положительными эффектами на массу тела и липидный профиль. Вместе с тем метформин не оказывает влияние на другой важнейший патогенетический дефект у больных СД 2 типа – нарушение секреции инсулина, в свя-

зи с чем в большинстве случаев монотерапия метформином не обеспечивает достижения целей гликемического контроля (15). Кроме того, по данным обзора S. Bolen et al. (2007), у 2 – 63% больных СД 2 типа метформин вызывает побоч-



Muller G.: Молекулярная медицина,  
 №6 (11), 2000 г. стр.907-933

**Рисунок 3. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины на  $\beta$ -клетку**

ные эффекты со стороны ЖКТ (11), что ограничивает его клиническое использование. К другим группам сахароснижающих препаратов 1-го ряда относятся производные сульфонилмочевины, основным механизмом действия которых является стимуляция секреции инсулина, а также базальный инсулин (1, 3, 21).

К преимуществам ПСМ относят высокую сахароснижающую активность (снижение уровня HbA1 в среднем составляет 1-2% при монотерапии), хорошую доказательную базу, подтверждающую их эффективность и безопасность, а также низкую стоимость, определяющую доступность препарата. К основным недостаткам ПСМ относят их способность вызывать гипогликемию и прибавку массы тела (3, 9, 21).

В настоящее время ПСМ рекомендуется использовать в качестве дополнительного сахароснижающего

препарата при отсутствии адекватного контроля гликемии на фоне модификации образа жизни и монотерапии метформином. Кроме того, ПСМ могут назначаться и в качестве иницирующего сахароснижающего препарата при плохой переносимости метформина или наличии противопоказаний к его назначению (3, 7).

ПСМ, применяемые в клинической практике с середины прошлого столетия, имеют единый механизм действия, но различаются по сахароснижающей активности, продолжительности действия, путям выведения и рецепторной селективности, поэтому принципиально важным для клинической практики является вопрос обоснованного выбора препарата для больных СД 2 типа.

Являясь по сути секретогенами ПСМ, так же как и глюкоза, действуют на  $K_{ATP}$ -каналы мембраны

$\beta$ -клетки, структурными компонентами которых являются специфические рецепторы сульфонилмочевины (SUR). Взаимодействие ПСМ со специфическими мембранными рецепторами  $\beta$ -клетки приводит к закрытию сарколеммальных  $K_{ATP}$ -каналов, последующей деполяризации клеточной мембраны и активации потенциалзависимых кальциевых каналов, что сопровождается повышением внутриклеточной концентрации кальция с последующим экзоцитозом инсулина из  $\beta$ -клеток (10) (рисунок 3).

$K_{ATP}$ -каналы состоят из 2 субъединиц: внутренней стенки канала (Kir6.2) и субъединицы рецептора SUR и обнаруживаются помимо  $\beta$ -клетки в различных тканях: поджелудочной железе, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, головном мозге. В настоящее время установлено, что существуют разные изоформы рецептора к сульфонилмочевине: SUR-1 – в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы; SUR-2A – в кардиомиоцитах; SUR-2B – в гладкомышечных клетках сосудов (16, 19).

После открытия  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов в 1983 г. длительное время считалось, что сохранение сарколеммных  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов открытыми при ишемии миокарда ограничивает, по описанному выше универсальному механизму, вход ионов кальция в клетку и снижает их доступность для внутриклеточного сокращения миофибрилл кардиомиоцитов, что приводит к уменьшению нагрузки на сердце и снижению потребности миокарда в кислороде. Описанный процесс, являющийся подготовкой к более выраженной ишемии, благодаря которому может значительно уменьшаться зона повреждения миокарда, получил название феномена ишемического преколонирования миокарда (2, 17).

Согласно ранним гипотезам, закрытие  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов под влиянием неселективных ПСМ (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, глипизид) служило основной причиной повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, получающих сахароснижающую терапию. Вместе

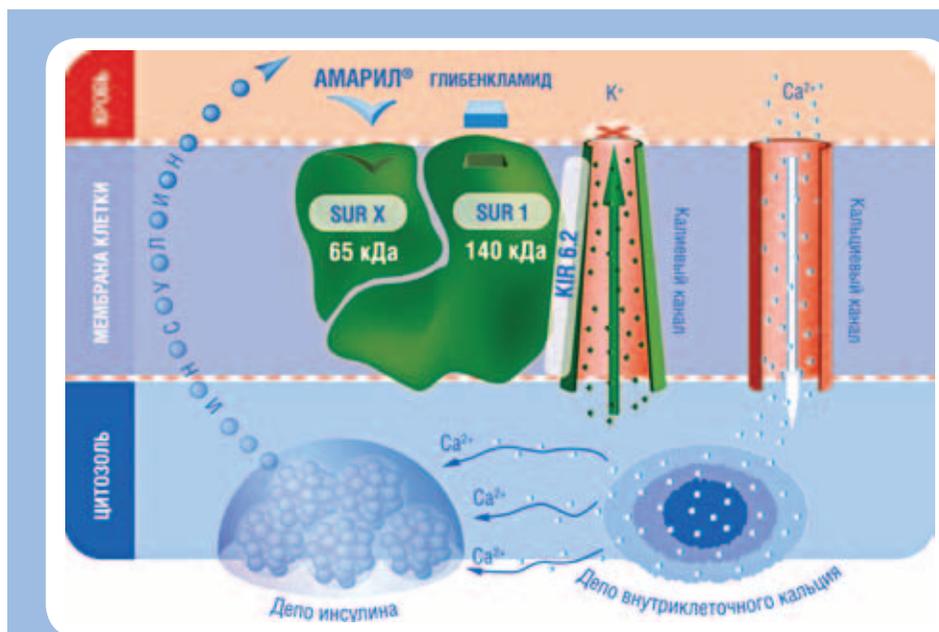
**Данные многочисленных исследований о ведущей роли сердечно-сосудистых осложнений в структуре летальности больных СД 2 типа (13, 22, 26) служат дополнительным аргументом в пользу приоритетного выбора среди ПСМ глимепирида как препарата, не обладающего негативным влиянием на механизмы патофизиологической кардиопротекции.**

с тем эти представления противоречили результатам клинических исследований, которые продемонстрировали, что глимепирид и глибенкламид, относящиеся к неселективным ПСМ, обладали противоположными эффектами на миокард у больных СД 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Так, при сравнении эффектов глимеперида и глибенкламида на ишемическое прекондиционирование миокарда с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у 45 пациентов с СД 2 типа и ИБС было показано, что у пациентов, получивших глимепирид, отмечалось уменьшение величины средней и максимальной депрессии сегмента ST во время баллонной окклюзии на 34 и 33% соответственно, а также удлинение времени до появления болей при повторных баллонных окклюзиях по сравнению с пациентами, которым был введен глибенкламид (17).

Кроме того, перевод больных СД 2 типа с глибенкламида на 4 недельную монотерапию глимепиридом сопровождался достоверным возрастанием времени выполнения физической нагрузки до возникновения диагностически значимой депрессии сегмента ST, пикового значения ЧСС и величины двойного произведения, а также поглощения кислорода во время проведения стресс-теста. Полученные данные позволили заключить, что глимепирид повышает ишемический порог, который характеризует способность миокарда противостоять угрозе развития ишемии миокарда в условиях возрастающей потребности в кислороде. Важно отметить, что результаты исследования не могли объясняться влиянием метаболических факторов, так как существенных различий между двумя группами обследованных больных по показателям углеводного и липидного обмена не отмечалось (2).

Указанные противоречия разрешились при более глубоком изучении механизмов влияния ПСМ на развитие ишемического прекондиционирования миокарда. Оказалось, что адаптация миокарда к ишемическому воздействию является сложным и многокомпонент-



Muller G.: Молекулярная медицина, №6 (11), 2000 г. стр.907-933

**Рисунок 4. Особенности взаимодействия глимеперида (Амарила) с СМ-рецепторами β-клеток**

ным процессом с участием большого числа внутриклеточных посредников и сигнальных молекул. Была обнаружена важная роль митохондриальных  $K_{ATP}$ -каналов в процессе подготовки миокарда к ишемии, которые под влиянием внутриклеточных протеинкиназ (тирозинкиназы, митогенактивированной протеинкиназы и особенно протеинкиназы C) сохраняются открытыми, обеспечивая защиту митохондрий и сохранение их функций по эффективному транспорту энергии между митохондриальными и миофибриллярными АТФ-азами во время периода реперфузии, способствуя уменьшению или полному исчезновению ишемии миокарда.

Современные данные о ведущей роли митохондриальных  $K_{ATP}$ -каналов в адаптации миокарда к ишемии позволили полностью пересмотреть концепцию клинической значимости фактора селективности современных ПСМ и объяснить различия между глимепиридом и глибенкламидом по влиянию на сердечно-сосудистую систему, установленные в некоторых клинических исследованиях.

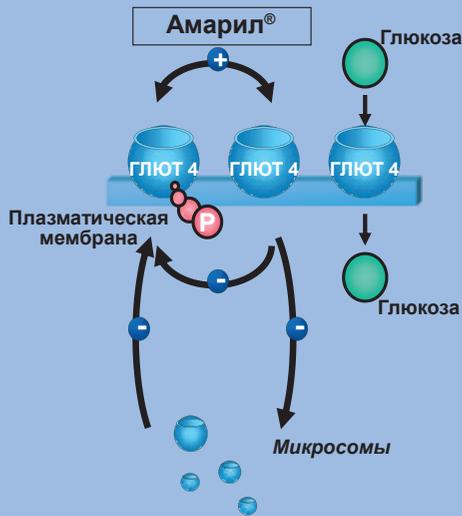
Как указывалось выше, глимепирид и глибенкламид относятся к не-

селективным ПСМ, так как способны связываться как с рецепторами сарколеммальных  $K_{ATP}$ -каналов β-клеток, так и с рецепторами сарколеммальных  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов. Вместе с тем глимепирид, в отличие от глибенкламида, не блокирует функцию митохондриальных  $K_{ATP}$ -каналов и не оказывает негативного влияния на процессы прекондиционирования миокарда (рисунок 5), что позволяет более широко и безопасно использовать этот препарат у пациентов СД 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (2).

Это особенно актуально, если учесть, что большинство пациентов с СД 2 типа имеют сочетанную патологию, такую как гипертоническая болезнь, ИБС, а также указания на перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (6). Кроме того, данные многочисленных исследований о ведущей роли сердечно-сосудистых осложнений в структуре летальности больных СД 2 типа (13, 22, 26) служат дополнительным аргументом в пользу приоритетного выбора среди ПСМ глимеперида как препарата, не обладающего негативным влиянием на механизмы

### Механизмы влияния на инсулинорезистентность:

- Поступление глюкозы в мышечные и жировые клетки осуществляется с помощью белков-транспортёров ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4
- При инсулинорезистентности их концентрация в плазматической мембране клеток снижается
- Поступление глюкозы в клетки резко уменьшается
- Амарил обеспечивает нормальное распределение ГЛЮТ в инсулинорезистентных клетках, что способствует поступлению глюкозы в ткани



Балаболтн М.И., Кремнистая В.М.; Клиническая фармакология и терапия, 2001, 10(2)  
Инструкция по медицинскому применению препарата

**Рисунок 5. Экстрапанкреатические эффекты глимепирида (Амарила): уменьшение инсулинорезистентности**

патофизиологической кардиопротекции.

Результаты крупных рандомизированных исследований показали, что тяжелые гипогликемические состояния у пациентов СД 2 типа с сопутствующей кардиальной патологией являются независимым фактором риска повышенной смертности этой категории больных (13).

Ряд сравнительных исследований продемонстрировал более низкий риск гипогликемий при использовании глимепирида по сравнению глибенкламидом. Так, по данным А. Holstein и соавт. (2001) 4-летнее проспективное наблюдение более чем 30000 больных СД 2 типа показало, что на фоне лечения глимепиридом тяжелые гипогликемии наблюдались в 6,5 раз реже, чем при лечении глибенкламидом (0,86/1000 пациентов в год против 5,6/1000 пациентов в год соответ-

ственно) (14).

Важным отличием глимепирида от других ПСМ 2-й генерации является его способность обеспечивать у больных СД 2 типа «управляемую гликемию», основанную на более физиологичном характере стимуляции секреции инсулина при применении данного препарата (3). Так, несмотря на сходство сахароснижающего эффекта глимепирида и глибенкламида уровень инсулина в периоды между приемами пищи при применении глимепирида оказался значительно ниже. Исследования *in vitro* показали (рисунок 4), что глимепирид взаимодействует с низкомолекулярной субъединицей СМ-рецептора (SURx), имеющей меньшую молекулярную массу (65 кДа), а глибенкламид и другие ПСМ второго поколения – с субъединицей SUR1, имеющей большую молекулярную массу (140 кДа) (17).

Установлено, что это обеспечивает в 2,5-3 раза более высокую скорость связывания и определяет раннее начало сахароснижающего эффекта, а также в 8-9 раз более высокую скорость диссоциации глимепирида со специфическим рецептором на мембране  $\beta$ -клетки, что приводит к более быстрому прекращению действия данного препарата по сравнению с аналогичными показателями для глибенкламида.

Перечисленные особенности молекулярного взаимодействия глимепирида с рецепторами SURx свидетельствуют о таком существенном преимуществе терапии глимепиридом по сравнению с другими ПСМ, как повышенная безопасность в отношении низкого риска развития гипогликемий, что находит подтверждение в реальной клинической практике (23). Согласно алгоритму ведения пациентов СД 2 типа (ADA/EASD, 2008), в связи с повышенным риском развития гипогликемий на фоне лечения глибенкламидом и хлорпропамидом при выборе ПСМ предпочтение следует отдавать более современной ПСМ: глимепириду и пролонгированным формам гликлазида и глипизиды (21).

К другим положительным свойствам глимепирида, повышающим эффективность его влияния на углеводный обмен, относятся экстрапанкреатические эффекты, которые характеризуются улучшением чувствительности тканей к инсулину за счет увеличения количества и активности транспортеров глюкозы в адипоцитах (рисунок 5) (18, 19). В исследовании «Эффективность глимепирида и его влияние на инсулинорезистентность, адипоцитокины и атеросклероз» К. Koshiba и соавт. (2006) показал, что у больных СД 2 типа через 28 недель лечения глимепиридом, по сравнению с группой пациентов, получавших глибенкламид, существенно снизились показатели HOMA-IR, содержание в крови ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-6, С-реактивного протеина, определяемого высокочувствительным методом, а также параметры, характеризующие «жесткость» сосудистой стенки. Полученные результаты позволили

**Глимепирид (препарат Амарил®) является современным ПСМ третьей генерации, который обладает сочетанием таких качеств, как высокая сахароснижающая активность, низкий риск гипогликемий, отсутствие кардиотоксичности и нефротоксичности, нейтральность в отношении массы тела, имеет простую схему титрации и удобен для приема, что определяет обоснованность его применения у большинства больных СД 2 типа.**

авторам сделать вывод о снижении под влиянием глимегирида инсулинорезистентности и активности проатерогенных факторов (18).

Экскреция глимегирида осуществляется двумя путями: 58% препарата в виде неактивных метаболитов выводится через почки, а 35% – через желудочно-кишечный тракт, что значительно снижает риск кумуляции препарата с последующим развитием гипогликемических состояний. Это позволяет использовать глимегирид у пациентов с патологией почек даже на начальных стадиях хронической почечной недостаточности.

Известно, что у пациентов, получающих ПСМ, отмечается увеличение массы тела, что относится к нежелательным эффектам терапии, так как увеличивает имеющуюся инсулинорезистентность. Популяционное исследование эффективности и переносимости глимегирида в ежедневной клинической практике, проведенное с участием более 22000 пациентов СД 2 типа в Германии, показало, что терапия глимегиридом способствовала снижению массы

тела, особенно у людей с ожирением, что объясняется отсутствием значительной гиперинсулиемии на фоне приема этого препарата (24). Нейтральность в отношении влияния на вес у пациентов СД 2 типа была подтверждена при проведении мета-анализа многочисленных клинических исследований с применением глимегирида (12).

Важным качеством современного сахароснижающего препарата, которое существенно повышает приверженность пациентов с СД 2 типа к лечению, является удобство применения. Очевидно, что форма выпуска глимегирида (таблетки по 1, 2, 3, 4 мг), однократный прием препарата с рекомендуемой начальной дозой 1 мг в сутки, а также простая схема титрации (увеличение дозы на 1 мг в сутки каждую 1-2 недели до достижения целевых значений гликемии) являются предпосылками успешного применения глимегирида широким кругом больных СД 2 типа.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты сульфонилмочевины, согласно национальным и между-

народным рекомендациям, по-прежнему остаются лекарственными препаратами 1-й линии у пациентов СД 2 типа, несмотря на развитие новых направлений в фармакотерапии этого заболевания. Учитывая существующие различия ПСМ по сахароснижающей активности, продолжительности действия, путям выведения и рецепторной селективности, большое практическое значение приобретает рациональный выбор препарата, что может существенно повысить эффективность и снизить риски лечения больных СД 2 типа.

Глимегирид (препарат Амарил®) является современным ПСМ третьей генерации, который обладает сочетанием таких качеств, как высокая сахароснижающая активность, низкий риск гипогликемий, отсутствие кардиотоксичности и нефротоксичности, нейтральность в отношении массы тела, имеет простую схему титрации и удобен для приема, что определяет обоснованность его применения у большинства больных СД 2 типа. 

### Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: 2009.
- Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. Амарил и ишемический порог миокарда: к 25-летию открытия КАТФ-зависимых каналов // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2009; № 4: с.18-27.
- Гликина И.В. Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета типа 2 на современном этапе // Фарматека. 2009; №12: с. 23-28.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей // М.: Универсум Паблишинг. 2003.
- Зилов А.В., Терехова А. Препараты сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета // Врач. 2008; №11: с. 1-4.
- Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. СПб.: Медицинская литература. 2006; с. 137-163.
- Новикова Ю.В., Рунихин А.Ю. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа // Русский Медицинский Журнал. 2007; Vol. 27: 2060-2065.
- Смирнова О.М. Принципы терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа. Место Амарила (Глимегирида). Свойства, эффективность, безопасность // Сахарный диабет. 2009; №1: с. 42-47.
- Эндокринология: «Национальное руководство» / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2008; с. 1072.
- Aguilar-Bryan L. Cloning of the B-cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // Science. 1995; Vol. 268: 423-425.
- Bolen S., Feldman L., Vassy J. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 2007; Vol. 147: 386-399.
- Bugas C. Longterm treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: A meta-analysis // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000; Vol. 50, Suppl. 2: 47.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008; Vol. 358 (24): 2545-2559.
- Holstein A., Plaschke A., Egberts E.-H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients treated with Glimepiride versus Glibenclamide // Diabetes Metab. Res. Reviews. 2001; Vol. 17 (6): 467-473.
- Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // N. Engl. J. Med. 2006; Vol. 355: 2427-2443.
- Kawaki J. Unresponsiveness to glibenclamide during chronic treatment induced by reduction of KATP sensitive K+ channel activity // Diabetes. 1999; Vol. 48: 2001-2006.
- Klepzig H., Kober G., Matter C. et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // Eur. Heart J. 1999; Vol. 20: 439-450.
- Koshihara K., Nomura M., Nakaya Y., Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines and atherosclerosis // J. Med. Invest. 2006; Vol. 53: 87-94.
- Muller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug amaryl // Molecular Med. 2000; Vol. 6, №11: 907-933.
- Muller D., Huang G.C., Amiel S. et al. Identification of insulin signaling elements in human beta-cells: autocrine regulation of insulin gene expression // Diabetes. 2006; Vol. 55: 2835-2842.
- Nathan D. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Diabetes Care. 2009; Vol. 32, №1: 193-203.
- Ryden L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // European Heart Journal. 2007; Vol. 28: 88-136.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2009 / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2009; Vol. 32, Suppl. 1: 13-548.
- Scholz G.H., Schneider K., Knirsch W. et al. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice. A non-interventional observational cohort study // Clin. Drug Invest. 2001; Vol. 21: 597-604.
- Stratton I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UK-PDS3) prospective observational study // B.M.J. 2000; Vol. 31: 405-412.
- 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: 837-53.
- Zammit N.N., Frier B.M. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities // Diabetes Care. 2005; V.28, №12: 2948-2961.

# Ольга Сазонова: «Здоровый образ жизни

О работе эндокринологической службы Новосибирска, о проблемах ожирения детей и подростков в регионе корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Елене Климовой рассказала Ольга Владимировна Сазонова – главный эндокринолог Главного управления здравоохранения мэрии города Новосибирска, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней НГМУ, руководитель Городского диабетологического центра.



**Ольга Владимировна, в последние 30 лет отмечается резкий рост заболеваемости сахарным диабетом в России. Отличается ли ситуация в Новосибирске от общероссийской?**

Количество больных сахарным диабетом в Новосибирске отражает общую тенденцию прогрессирующего роста диабета не только в России, но и в мире в целом. В настоящий момент всех эндокринологов беспокоит не столько увеличение заболеваемости СД 1 типа (так называемого диабета молодых, возникающего вследствие аутоиммунных процессов, и приводящих к постепенной гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, продуцирующей инсулин). Особое беспокойство вызывает поистине лавинообразный рост заболеваемости СД 2 типа – диабета, который ранее считался уделом людей пожилого и старческого возраста. За последние 10-15 лет СД 2 типа «помолодел», и, к сожалению, участились случаи выявления данного заболевания у детей и подростков. Причина этой тенденции – плохое питание, неправильный образ жизни, гиподинамия, повышенная масса тела, ожирение. По сравнению с 2000 годом число горожан с диабетом в 2009 году в Новосибирске увеличилось в 2 раза и составляет более 34000 человек. При этом ежегодно число впервые выявленных случаев СД 1 типа колеблется в пределах 95-110, а число случаев впервые выявленного СД 2 типа увеличилось с 1500 до 3100 случаев в год, и среди них 1-2 случая – это СД 2 типа у детей и подростков с ожирением.

**Каковы причины увеличения заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди населения региона?**

Основная причина роста сахарного диабета 2 типа – ожирение, причем раз-

личных возрастов. По частоте ожирения среди населения мы, к счастью, еще не догнали показатели Соединенных Штатов Америки, где в самолетах делают специальные кресла для пассажиров с избыточным весом. Однако в Новосибирске заболеваемость ожирением даже среди подростков значительно выше, чем в Москве и Санкт-Петербурге. Масштабность проблемы в том, что у больных сахарным диабетом развивается артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания. Поэтому эндокринологической службе Новосибирска предстоит большая профилактическая работа среди населения с освещением в СМИ факторов риска, анкетированием и выявлением ранних нарушений углеводного обмена, которые составляют основу айсберга под названием «сахарный диабет». Только выявление групп риска, преддиабета и диабета в доклинической стадии может приостановить рост заболеваемости. Часть мер по уменьшению развития этого заболевания принимаются. Например, проводится диспансеризация работающего населения. Пока не совсем решенной остается проблема пожилых людей, которые не всегда могут самостоятельно добраться до поликлиники.

**Какая помощь оказывается в регионе больным ожирением, проводятся ли профилактические мероприятия?**

Диабет – это прежде всего образ жизни: правильное питание, адекватная физическая нагрузка, отказ от вредных привычек, своевременный прием сахароснижающих препаратов (при СД 1 типа – это инсулин). Кроме того, постоянный самоанализ и самоконтроль глюкозы крови, артериального давления, липидов крови, массы тела. Именно такое отношение к здоровью мы пытаемся воспитать у наших

пациентов. Порой сделать это сложно, в таких случаях приходится прибегать к помощи психологов и психотерапевтов. Обучение правильному образу жизни при сахарном диабете проводится в специальных школах самоконтроля. В городе Новосибирске таких школ несколько: в городском и областном диабетологических центрах, в эндокринологическом центре, в детском центре эндокринных и обменных нарушений. Обучение детей и подростков достаточно успешно проводится в условиях санатория-профилактория или детского санатория, когда в коллективе ребята, глядя на старших, понимают, что диабет – это не приговор. Введение инсулина, подсчет питания можно сочетать с активным образом жизни: занятиями спортом, танцами, туризмом. В планах эндокринологической службы организовывать мероприятия для детей с диабетом, например сплавы по горной реке. В области много опытных инструкторов по данному виду туризма. Однако проблема в финансировании таких мероприятий и в отсутствии энтузиастов, которые бы безвозмездно согласились помочь детям с диабетом.

**Ольга Владимировна, как вы считаете, влияет ли на здоровый образ жизни населения реклама вредных для здоровья продуктов?**

Я называю такую рекламу (пива, чипсов и сигарет) нецивилизованной. Однако человек должен понимать, что он сам ответственен за свое здоровье и должен осознавать, к чему ведут вредные при-

# приводит к снижению заболеваемости»

вычки. К тому же в последние годы в нашей стране, и в Новосибирске в том числе, появилось много социальной рекламы, которая призывает измерить артериальное давление, проконтролировать свой вес, узнать уровень сахара в крови и уровень холестерина. Кроме того, в городе ведется активная пропаганда здорового образа жизни. В совокупности профилактические меры, активный отдых, тщательная работа эндокринологической службы должны дать положительный результат – привести к снижению эндокринологических заболеваний.

## Существует ли кадровая проблема в эндокринологической службе региона?

С учетом роста пациентов с эндокринными заболеваниями – специалистами недостаточно. Кроме того, необходимо обучать и терапевтов, чтобы они могли выявлять больных с эндокринной патологией и затем направлять к эндокринологу. Эндокринология на данный момент – это бурно развивающаяся отрасль медицины, зачастую диагноз поставить сложно, нужны фундаментальные знания терапии, для того чтобы провести дифференциальный диагноз. Поэтому после базовых знаний терапии наиболее оптимальным вариантом подготовки врача-эндокринолога является двухгодичная ординатура.

## Препараты зарубежного или отечественного производства прописываются больным сахарным диабетом?

При назначении фармакотерапии мы рекомендуем как отечественные, так и зарубежные препараты. Проблема в том, что не все необходимые для больных сахарным диабетом лекарственные средства, особенно современные, производятся в нашей стране. К тому же зарубежные инсулины выпускаются в виде шприц-ручки, их легко использовать: можно ввести нужную дозу инсулина в любом месте, где бы ни находился больной (в транспорте, на улице, на работе). Когда российские инсулины будут выпускаться в картриджах, мы обязательно будем назначать отечественные. Однако в нашей стране нет пока российских аналогов инсулина более совершенных видов, позволяющих вести активный образ жизни. В лечении диабета появилась новая технология введения инсулина с помощью

помпы. Помпа – устройство, которое позволяет дозированно вводить инсулин, практически так же, как он поступал бы от нормально продуцирующей этот гормон поджелудочной железы. Стоимость помпы – от 90 000 до 180 000 рублей. В Новосибирске уже более 30 больных имеют данные приборы. В основном пациенты приобретают помпы самостоятельно, потому что в условиях мирового финансового кризиса проект по обеспечению хотя бы детей такими устройствами пока пришлось отложить.

## Не менее значимая эндокринологическая проблема в Новосибирске – заболевания щитовидной железы. В связи с этим проводятся ли профилактические меры в городе?

Поскольку мы проживаем в районе слабого и среднего йододефицита, для новосибирцев, как и для всей России, очень важна профилактика, которая снова после долгого перерыва возобновилась в России. Я имею в виду йодизацию соли. С недавних пор жители Новосибирска в основном употребляют йодированную соль: просто потому, что она появилась на прилавках магазина. Однако долгое время ее отсутствия в эпоху перестройки сказалось на жителях нашего города, и теперь у горожан среднего и старшего возраста часто встречаются узловые образования щитовидной железы.

## Ольга Владимировна расскажите, пожалуйста, какие йоддефицитные заболевания чаще встречаются у новосибирцев?

Наиболее распространенные заболевания – это диффузный зоб, узловой зоб. Людей с заболеваниями щитовидной железы в регионе более 60 000 человек. Как только щитовидная железа начинает страдать от недостатка йода, она увеличивается в размерах. Назначение йода приводит к нормализации состояния пациента. Для назначения терапии существуют дозированные препараты йода. Данные средства прописываются беременным и кормящим женщинам, детям определенных возрастных групп, подросткам. Сложнее с узловыми образованиями. Узлы требуют уточнения их природы, поскольку они могут перерождаться. При необходимости мы можем провести пункционную биопсию,

посмотреть, изменен ли гормональный фон, в городе есть возможность сканирования щитовидной железы (в специализированном отделении НИИ Патологии кровообращения РАМН). Но даже если и диагностирован рак, это не приговор. В Новосибирске в муниципальной клинической больнице № 1 создано отделение хирургической онкоэндокринологии, такая структура есть не в каждом городе. В отделении в тесном контакте с эндокринологами работают хирурги поистине с золотыми руками, проводятся уникальные операции.

## Существует ли в Новосибирске альтернатива хирургическому лечению щитовидной железы?

Для хирургического лечения существуют определенные показания, например рак щитовидной железы, в таких случаях альтернативы практически нет. Но альтернативой для лечения диффузного токсического зоба является радиоiod-терапия и в большинстве стран именно она используется в первую очередь. Процедура выглядит следующим образом: радиоактивный йод вводится в организм в виде желатиновых капсул перорально. Также используется водный раствор, который не имеет никаких органолептических (цвет, запах, вкус и т.д.) свойств. Радиоактивный йод, накапливающийся в клетках щитовидной железы, подвергает  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучению всю железу. При этом уничтожаются клетки железы и опухолевые клетки, распространившиеся за ее пределы. В России более жесткий радиометрический контроль, поэтому после принятия препарата пациент должен длительно находиться в изоляции в специальном помещении. Проблема в том, что в России несколько специализированных центров, где проводятся такого рода процедуры. Нужны меценаты, которые могли бы помочь в создании специальных эндокринологических центров. Также существует потребность в высокотехнологичном оборудовании: в позитронно-эмиссионной томографической установке, в гамма-ноже для проведения операций на гипофизе. Высокотехнологичные специалисты, способные работать на новом оборудовании, в нашем регионе есть. Я считаю, что в профессионализме российские специалисты не уступают зарубежным докторам. 



[www.reproductive-congress.ru](http://www.reproductive-congress.ru)

# IV Международный Конгресс по репродуктивной медицине

и Специализированная  
выставочная экспозиция

**18–21 января 2010 г.**

## Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского Государственного медико-стоматологического университета

Общество по репродуктивной медицине и хирургии

Российская ассоциация эндометриоза

Конгресс-оператор ЗАО «Меди Экспо»

Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»



**МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

Пытаясь найти наиболее удобное решение в борьбе с сухостью кожи, швейцарские специалисты разработали высокоэффективный комплекс средств по уходу, дающий здоровую, красивую кожу – «СКИН БАЛАНС»

# skin balance



Skin Balance  
ПОЗАБОТИТСЯ О НЕЙ...

Рекомендовано для больных диабетом



**Трансатлантик**  
И Н Т Е Р Н Е Й Ш Н Л

[www.transatlantic.ru](http://www.transatlantic.ru)  
[www.skinbalance.ru](http://www.skinbalance.ru)

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № ЭФГ-10 от 15 декабря 2009 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2010 год (комплект № 1 – 6)	шт	1	2400-00	2400-00
Итого:					2400-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					2400-00

Всего наименований 1, на сумму 2400.00  
Две тысячи четыреста рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



**Подписка по каталогу «Роспечать» – индекс 45980**

*Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:*

ООО «Интер-Почта»	(495) 500-00-60
ООО «Вся Пресса»	(901) 534-32-84
ООО «Артос-Гал»	(495) 160-58-48
ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
ООО «ЦДИ Орикон-Плюс»	(495) 937-49-58
ООО «Урал-Пресс»	(495) 789-86-36 ( 37)
ООО «Коммерсант-Курьер»	(843) 291-09-99

*Для стран СНГ и зарубежья:*

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



# Контроль диабета. Полноценная жизнь.

Изменение образа жизни + метформин  
— рекомендованный старт терапии  
сахарного диабета типа 2<sup>1,2,3,4</sup>

Представительство компании Ново Нордиск А/С  
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т 38  
Тел.: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13  
Телефон горячей линии: 8 800 3333 706  
(Звонок по России бесплатный)  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru), [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)



НовоФормин® является торговой маркой  
компании Ново Нордиск А/С Дания

Ново  ормин®  
(Метформин)

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2007 2. David M. Nathan, John B. Buse, Mayer B. Davidson, et al.: Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care, Volume 31, number 12, December 2008 3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N.Engl J Med 359:1577 – 1589, 2008 4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, and Zinman B.: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus statement of the American Diabetes Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 32: 193-203, 2009



## Каждый день миллионы пациентов во всем мире используют шприц-ручку ФлексПен®<sup>3</sup>

### ФлексПен® это:

- **точность дозирования инсулина:**  
ФлексПен® позволяет врачам и пациентам быть уверенными в точности вводимой дозы инсулина.<sup>1,2</sup>
- **простота в применении:**
  - очень просто обучить пациента пользоваться шприц-ручкой ФлексПен®.<sup>4</sup>
  - очень просто вводить инсулин с помощью шприц-ручки ФлексПен®.<sup>4</sup>
- **выбор врачей и пациентов:**  
82% специалистов и более 80% пациентов предпочитают ФлексПен® другим предварительно заполненным шприц-ручкам.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>. Адаптировано Pfützner A et al., Comparison of the dosing accuracy of three injection devices, EASD Annual Meeting 2007, Poster 1006,  
<sup>2</sup>. M. Dreyer, B. Berg, M. L. Dieken, Diabetes 2002; 51 (Suppl 2): A484  
<sup>3</sup>. IMS Health Worldwide Sales Data Q1 2007. <sup>4</sup>. Lawton S, Berg B Comparative evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A440

Представительство компании Ново Нордиск А/С, Дания  
 Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38  
 Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)



**жить, побеждая диабет!**



ФлексПен® – это  
**ДОВЕРИЕ**  
 МИЛЛИОНОВ ПАЦИЕНТОВ ВО ВСЕМ МИРЕ<sup>1</sup>