

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

35
2013

эндокринология №4

Тема номера

Кардиометаболические нарушения

Интервью с академиком РАН
А.И. МАРТЫНОВЫМ о междисциплинарном подходе к лечению больных с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Выбор препарата для гипотензивной терапии больных с метаболическим синдромом

Влияние гипофункции щитовидной железы и артериальной гипертензии на сердечно-сосудистую систему

Новые рекомендации Европейского общества кардиологов: место бета-адреноблокаторов среди других классов антигипертензивных препаратов

Влияние метформина на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет

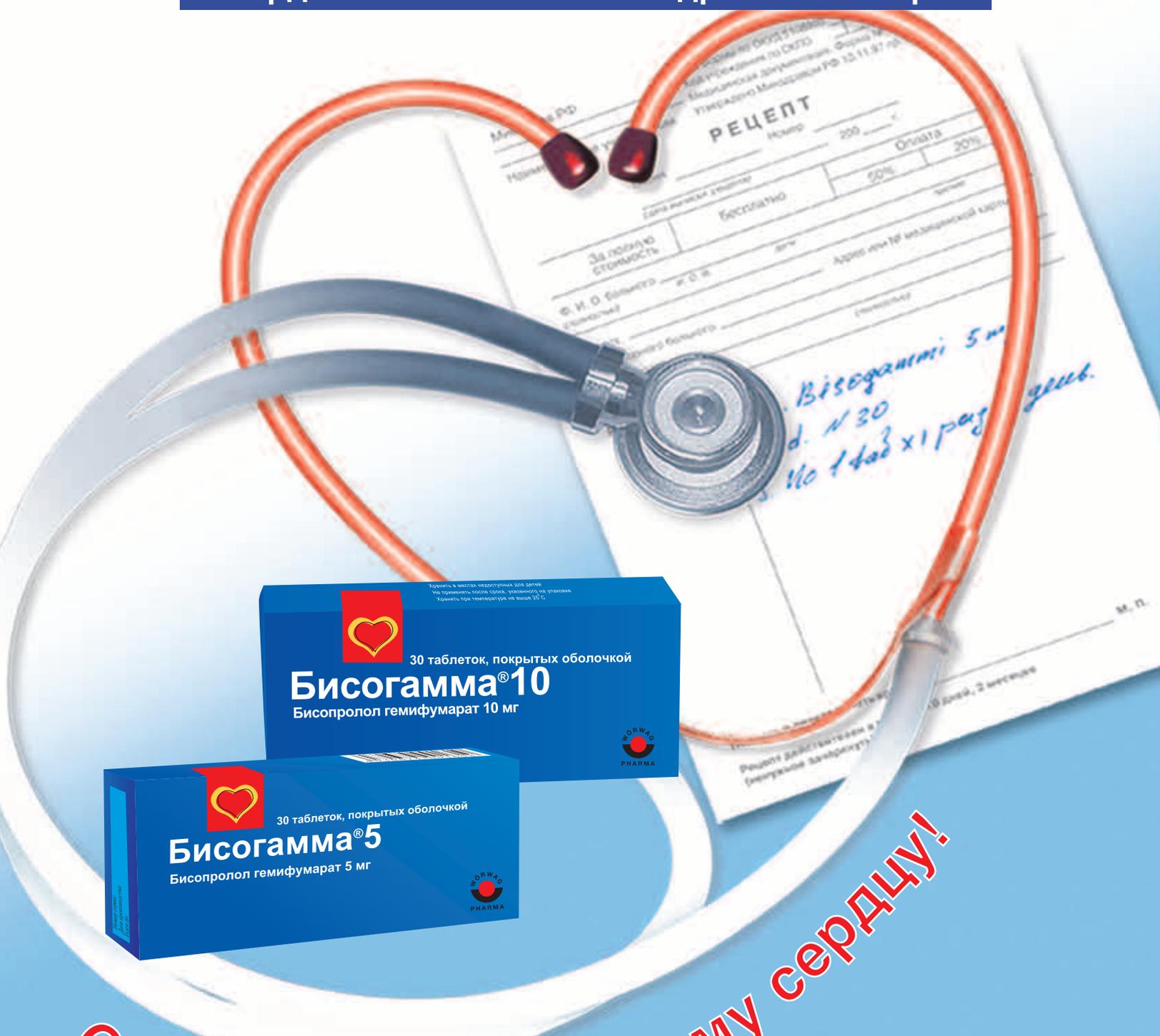
Важность самоконтроля гликемии при сахарном диабете: терапевтические цели, значение и эффективность

Применение Актовегина в комплексной терапии больных диабетической полинейропатией

(бисопролол гемифумарат)

Бисогамма®

Кардиоселективный бета-адреноблокатор



С ПОДХОДОМ К КАЖДОМУ СЕРДЦУ!



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Вступительное слово



Ашот Мусаелович МКРТУМЯН,
научный редактор направления
«Эндокринология»
журнала «Эффективная фармакотерапия»

Дорогие коллеги!

Стало доброй традицией посвящать выпуск нашего журнала одной из актуальных проблем современной эндокринологии. Так, номер, который вы держите в руках, посвящен важнейшей междисциплинарной проблеме – кардиометаболическим нарушениям.

Трудно себе представить эндокринную патологию, которая не ассоциировалась бы с сердечно-сосудистым риском, – будь то сахарный диабет, который по медико-социальной значимости в мире приравнивают к сердечно-сосудистым заболеваниям, или тиреоидные заболевания, гипоталамо-гипофизарные нарушения и др. Сердечно-сосудистые заболевания развиваются у больных сахарным диабетом незаметно, часто проявляясь только в период острого коронарного синдрома. У врачебного сообщества нет сомнений, что первопричина подобных осложнений – хроническая гипергликемия. Наше общество в целом не склонно к соблюдению предписанных правил, и больные сахарным диабетом не исключение, с этим и связана столь высокая смертность от сердечно-сосудистых осложнений среди диабетиков. Сегодня уже нет дефицита сахароснижающих препаратов, и основной причиной невыявленной гипогликемии – опасного клинического состояния, нередко со смертельным исходом, – фактически является недостаточный самоконтроль гликемии. Кроме того, пациенты с самым распространенным типом сахарного диабета – вторым, как правило, имеют сопутствующие заболевания, в первую очередь артериальную гипертонию, дислипидемию, ожирение, ишемическую болезнь сердца и др. На страницах этого выпуска ведущие специалисты в области кардиоэндокринологии представили современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом. Ознакомившись с ними, становится понятно, что проводить профилактику сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете легче и экономичнее, чем лечить уже развившееся заболевание. И не возникнет ситуация, образно и поэтично описанная Константином Ваншенкиным:

*Я заболел. И сразу канитель, –
Известный врач, живущий по соседству,
Сказал, что нужно срочно лечь в постель,
Что у меня весьма больное сердце.*

*А я не знал об этом ничего.
Какое мне до сердца было дело?
Я попросту не чувствовал его,
Оно ни разу в жизни не болело.*

Надеюсь, что те новейшие данные, которые вы найдете в статьях, опубликованных в этом номере, помогут найти ключ к исцелению наших пациентов, и вы не подумаете:

*А в сердце только пустота
От этой чепухи.
От слов моих лишь кислота.
Читатель мой, прости!*

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,
Профессор Ашот М. Мкртумян



Эффективная
фармакотерапия. 35/2013.
Эндокринология. № 4

ISSN 2307-3586

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

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ
докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления
«Эндокринология»:**
А.М. МКРТУМЯН

**Редакционный совет направления
«Эндокринология»:**
М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,
Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,
Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,
О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,
В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА,
Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© ИД ГК «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»
А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта
«Эндокринология»
Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Редактор О. КРАСНИКОВА
Журналист С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их
фрагментов возможно только с письменного
разрешения редакции журнала. Мнение редакции
может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Тема номера: кардиометаболические нарушения

Актуальное интервью

Академик А.И. МАРТЫНОВ:

«Вести пациента с нарушениями углеводного обмена
и артериальной гипертензией должен терапевт,
но в тесном сотрудничестве с эндокринологом и кардиологом» 6

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. ЗЫКОВА, Т.А. ПОЛОСОВА
Эффективность и безопасность применения бисопролола
для лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме 10

Ю.А. КАРПОВ
Место бета-адреноблокаторов в новых рекомендациях
Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии,
стабильной ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности 16

А.М. МКРТУМЯН
Метформин демонстрирует новые грани и все больше укрепляет
свои позиции препарата первого выбора в лечении сахарного диабета 22

Е.С. БЫЧИНА, Л.А. ПАНЧЕНКОВА, Е.А. ТРОШИНА,
М.О. ШЕЛКОВНИКОВА
Некоторые аспекты гемодинамики и артериальной ригидности
у больных артериальной гипертензией, ассоциированной
с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом 32

Сахарный диабет

В.В. НАУМОВ
Влияние глибенкламида, таурина и их совместного применения
на основные показатели углеводного обмена 38

А.Ю. МАЙОРОВ, О.Г. МЕЛЬНИКОВА, Ю.И. ФИЛИППОВ
Самоконтроль гликемии – основа эффективного лечения
сахарного диабета 46

О.С. ФЕДОРОВА, И.А. СТРОКОВ, И.В. ГУРЬЕВА,
Л.Т. АХМЕДЖАНОВА
Нарушение равновесия у больных сахарным диабетом 58

Медицинские новости 68

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Issue subject: cardiometabolic disorders

Spotlight interview

Member of Russian Academy of Medical Sciences A.I. MARTYNOV:
'General practitioner should play a key role in the management of patients
with carbohydrate metabolism disorders and hypertension, working in close
cooperation with endocrinologist and cardiologist'

6

O.D. OSTROUMOVA, A.A. ZYKOVA, T.A. POLOSOVA
Efficacy and safety of bisoprolol in hypertensive patients
with metabolic syndrome

10

Yu.A. KARPOV

The position of beta-blockers in the new European Society of Cardiology
guidelines on arterial hypertension, stable coronary artery disease
and heart failure

16

A.M. MKRTUMYAN

New dimensions of metformin – first-choice agent for diabetes management

22

Ye.S. BYCHINA, L.A. PANCHENKOVA, Ye.A. TROSHINA,
M.O. SHELKOVNIKOVA

Assessment of hemodynamic parameters and arterial stiffness in patients
with arterial hypertension associated with metabolic syndrome
and subclinical hypothyroidism

32

Diabetes mellitus

V.V. NAUMOV

Effect of glibenclamide, taurine and combination on carbohydrate
metabolism parameters

38

A.Yu. MAYOROV, O.G. MELNIKOVA, Yu.I. FILIPPOV

Self-monitoring of blood glucose: a mainstay of effective
diabetes treatment

46

O.S. FEDOROVA, I.A. STROKOV, I.V. GURYEVA,

L.T. AKHMEDZHANOVA

Impaired balance in diabetic patients

58

Medical news

68

29 ноября 2013

Конференция

Заболевания щитовидной железы: диагностика и лечение

Председатель

заведующая кафедрой эндокринологии ФППУВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
профессор, доктор медицинских наук Петунина Нина Александровна

В программе конференции

доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАМН, РАН,
МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы

Место проведения:

здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: г. Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Регистрация и более подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте: info@eecmedical.ru или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Начало конференции в 10.00

Участие бесплатное

EEC Medical
Educational Event Coordinator



Академик А.И. МАРТЫНОВ: «Вести пациента с нарушениями углеводного обмена и артериальной гипертонией должен терапевт, но в тесном сотрудничестве с эндокринологом и кардиологом»



Известно, что нарушения углеводного обмена способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а артериальная гипертония может быть одним из проявлений метаболического синдрома. Междисциплинарный подход к ведению больных, страдающих метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, – тема беседы с профессором кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президентом Российского научного медицинского общества терапевтов, заслуженным деятелем науки РФ, академиком РАМН Анатолием Ивановичем МАРТЫНОВЫМ.



– Нередко у пациентов с нарушениями углеводного и липидного обмена имеются и сердечно-сосудистые заболевания. Полиморбидность у таких больных начинается с метаболического синдрома?

– Понятие «метаболический синдром» все чаще используется в повседневной практике врачей разных специальностей – терапевтов, эндокринологов, кардиологов. На сегодняшний день наметилось активное сотрудничество кардиологов и эндокринологов в выработке подхода к ведению пациентов с метаболическим синдромом, что нашло отражение в последних Национальных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии, подготовленных комитетом экспертов под руководством профессора Ирины Евгеньевны Чазовой.

Не следует забывать, что метаболические нарушения зачастую длительное время протекают скрыто на фоне артериальной гипертензии или плохого самочувствия, по поводу чего пациент обращается прежде всего к терапевту. В этой связи нельзя недооценивать роль терапевта в своевременном выявлении метаболического синдрома как фактора риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых событий. Вот почему в последнее время на конгрессах, съездах и конференциях Российского научного медицинского общества терапевтов акцент делается на проблеме диагностики метаболического синдрома в клинической практике.

– Существуют ли особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с нарушениями углеводного и липидного обмена?

– К таким особенностям можно отнести достаточно высокую вариабельность артериального давления вследствие его ортостатических и постпрандиальных колебаний, распространенность скрытой артериальной гипертензии и высокую частоту рефрактерной артериальной гипертензии. Согласно международным и отечественным рекомендациям, у больных сахарным диабетом пороговые значения артериального давления не должны превышать 140/90 мм рт. ст. В рекомендациях по лечению артериальной гипертензии, утвержденных в 2013 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Амстердаме, пороговые значения артериального давления при наличии метаболического синдрома или сахарного диабета еще ниже – 135/80 мм рт. ст. Однако в клинической практике мы сталкиваемся с необходимостью дифференцированного подхода к достижению целевых значений артериального давления у пациентов разных возрастных групп. Например, до 50% пациентов старше 70 лет очень плохо переносят строгое поддержание рекомендованного целевого уровня артериального давления.

– Именно в этом и заключается персонализированный подход к лечению больных?

– Совершенно верно, и это было учтено в Европейских рекомендациях 2013 г., где для пожилых пациентов допускаются пороговые значения артериального давления 150/90 мм рт. ст. Это объясняется тем, что у людей пожилого и старческого возраста уже имеется реструктуризация просвета сосудов, иными словами, стеноз разной степени. А для того чтобы через суженную часть сосуда проходил достаточный объем крови, необходимо повышенное давление – таков закон гидродинамики. Когда мы значительно снижаем давление у таких больных, появляются отрицательные изменения на электрокардиограмме, возникают стенокардия, церебральные симптомы, головокружение, шум в ушах и т.д. А при артериальном давлении чуть выше установленной нормы пациенты чувствуют себя гораздо лучше. Я, как и многие кардиологи, считаю необходимым достижение пороговых значений артериального давления 135/80 мм рт. ст., однако для больных со стенозом коронарных сосудов, сонных артерий, артерий нижних конечностей допустимы более высокие показатели. Похожая ситуация и с нормогликемией: если раньше эндокринологи настаивали на достижении довольно жестких целевых значений, то сейчас допускается небольшая гипергликемия у людей с большой длительностью сахарного диабета 2 типа, риском гипогликемии.

Я на практике убедился, что пожилые люди иногда очень комфортно себя чувствуют при систолическом артериальном давлении 160 мм рт. ст. Теоретически мы как будто бы сокращаем им жизнь, увеличиваем риск осложнений, но ведь есть еще и такое понятие, как качество жизни. Искусство врача как раз и заключается в том, чтобы, руководствуясь современными рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обеспечить пациенту достаточно высокое качество жизни. Это возможно только при условии индивидуального подхода к больному, с учетом сопутствующих заболеваний – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, абдоминального ожирения и др.

– Каким должен быть оптимальный алгоритм ведения больного с метаболическими нарушениями в сочетании с артериальной гипертензией?

– Это очень трудный вопрос, на который сейчас нет полного ответа. Конечно, теоретически больного с сахарным диабетом должен лечить эндокринолог, но на практике это неосуществимо. Вот если бы меня спросили, как выйти из этого положения, я бы сформулировал свою позицию таким образом: выявление нарушений углеводного обмена, диагностировать сахарный диабет – это сфера ответственности терапевта, он же должен дать общие рекомендации по диете, снижению массы тела, повышению физической активности, но выбрать схему терапии может



только эндокринолог. Эффективность терапии должен контролировать опять-таки терапевт, и в случае недостижения целевых показателей гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, уровня гликированного гемоглобина он должен повторно направить больного к эндокринологу для коррекции терапии. Повторю: я глубоко убежден, что планомерно вести больных с сахарным диабетом должен именно терапевт.

Кроме того, терапевт должен назначать лечение по поводу артериальной гипертонии. В нашем арсенале 9 групп гипотензивных препаратов, при этом преимущественно мы пользуемся пятью. Безусловно, к назначению гипотензивных препаратов нужно подходить дифференцированно. Например, если у больного артериальной гипертонией уже отмечены нарушения функции почек, то в качестве базисной терапии необходимо использовать группу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). А если у пациента с артериальной гипертонией имеется выраженный атеросклероз сосудов мозга, то для базовой терапии должны применяться антагонисты кальция. Причем ни та, ни другая группа препаратов на углеводный обмен не влияет. А вот если нужно назначить диуретик больному с нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом, то выбор следует сделать в пользу индапамида или торасемида, поскольку они практически не влияют на обмен глюкозы, однако и в этом случае следует учитывать индивидуальные особенности пациента, особенно при лечении пожилых людей. Не следует также без особой необходимости назначать гиплипидемические средства, которые могут ухудшать течение сахарного диабета.

– Это в теории. А на практике?

– Рассмотрим для наглядности алгоритм действий терапевта на конкретном примере. Женщина, 56 лет. Анамнез: абдоминальное ожирение II степени, сахарный диабет 2 типа, нетяжелого течения, артериальная гипертония II степени тяжести, начальное поражение почек – скорость клубочковой фильтрации 55 мл/мин.

Лечение этой пациентки я бы ни в коем случае не начал с мочегонных препаратов, хотя они обладают достаточно хорошим гипотензивным эффектом, поскольку у нее уже имеется начальное поражение почек. Поэтому в качестве базисной терапии ей следует назначить иАПФ, а в случае их невысокой эффективности – добавить антагонист кальция. Если бы у нашей пациентки была еще и транзиторная ишемическая атака или микроинсульт, то базисную терапию следовало бы начать с антагонистов кальция и только в случае их малой результативности добавить иАПФ.

В случае если терапевту не удастся контролировать артериальную гипертонию или при наличии у боль-

ного сердечно-сосудистых заболеваний необходима консультация кардиолога. Я убежден, что реальная помощь пациентам с метаболическими нарушениями в сочетании с сердечно-сосудистыми нарушениями возможна только при сотрудничестве терапевта с эндокринологом и кардиологом.

– Какие меры профилактики, на Ваш взгляд, наиболее эффективны в предупреждении риска развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых событий?

– Сейчас много внимания уделяется совершенствованию методов диагностики, системам самоконтроля гликемии, разработке новых фармпрепаратов, и это, конечно, дает положительный результат. Однако, к сожалению, у нас практически не ведется пропаганда здорового образа жизни среди населения. А ведь каждый человек должен знать о значении сна в обеспечении нормальной жизнедеятельности, о необходимости соблюдать режим труда и отдыха, о том, что стрессы, депрессия оказывают серьезное отрицательное влияние на здоровье. Так, во время стресса или депрессии кто-то начинает злоупотреблять алкоголем, а кто-то и «заедает» проблему – доказано, что большинство тучных людей страдают депрессией.

Необходимо также знать о том, что в день следует употреблять 4 грамма соли, а не 12, как это делает среднестатистический москвич, и о том, что в семье, где нет детей, практически не должно быть сахара, потому что углеводы в достаточном количестве поступают с хлебом, а пить чай можно и с сухофруктами, и с медом, и с небольшой порцией черного шоколада.

Людям следует иметь четкое представление о страшном влиянии курения на здоровье. Примерно 15 лет назад мы узнали, что именно курение – основной пусковой механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний, и связано это с необратимым поражением эндотелия сосудов. Неблагоприятное воздействие на функцию эндотелия оказывают стрессы, плохой сон, алкоголь, но возникшая под их влиянием дисфункция до определенного момента обратима.

В то же время нужно признать, что изменение образа жизни, применение нелекарственных методов лечения метаболических нарушений и артериальной гипертонии пока не находят большой поддержки среди населения. В чем-то виноваты и мы, врачи, поскольку у нас не всегда хватает времени на разъяснительную работу с нашими пациентами. И все же медицина зачастую бессильна, когда человек пренебрегает своим здоровьем. Может быть, поэтому существенных успехов в продлении жизни населения ни у нас, ни у наших коллег за рубежом нет. Пора сместить акценты и стимулировать человека нести ответственность за свое здоровье. 📍

эндокринолог



Евразийская Ассоциация Кардиологов

121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а. Тел. +7 (495) 414-61-18, факс +7 (499) 149-08-51
www.cardioweb.ru congress@cardioweb.ru congress-cardio@cardioweb.ru

III Евразийский конгресс кардиологов 20–21 февраля 2014 года, г. Москва

Научная программа конгресса посвящена современным аспектам и достижениям кардиологической науки в мире, новым направлениям профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, развитию и применению передовых технологий в кардиологии и повышению качества кардиологической помощи населению.

В работе конгресса с докладами примут участие известные учёные кардиологи, кардиохирурги, неврологи, эндокринологи, терапевты и специалисты других смежных специальностей из разных стран.

Вопросы для обсуждения:

1. Организационные вопросы оказания кардиологической помощи
2. Артериальная гипертония
3. Возможности интервенционной кардиологии
4. Кардиохирургия
5. Нарушения ритма и проводимости
6. Сердечная недостаточность
7. Острый коронарный синдром с подъёмом и без подъёма сегмента ST
8. Визуализация в кардиологии
9. Атеросклероз
10. Тромбозы
11. Биомаркёры в кардиологии
12. Эпидемиология. Первичная и вторичная профилактика. Вопросы реабилитации
13. Поражение сердца при эндокринных патологиях
14. Клиническая фармакология кардиологических лекарственных препаратов
15. Диагностика заболеваний сердца и сосудов
16. Заболевания сердца у детей
17. Воспалительные заболевания сердца и сосудов

Тезисы для публикаций:

Тезисы для публикации принимаются до **15 января 2014 г.**
Тезисы представляются на русском/английском языке только в электронном виде через специальную форму на сайте www.cardioweb.ru.
Ранее опубликованные тезисы печататься не будут.
Публикация тезисов бесплатная.
Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут!

Место проведения:

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
МЗ РФ
Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а.

Оргкомитет:

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
МЗ РФ

Телефон: +7 (495) 414-62-70,
Телефон/факс: +7 (495) 414-62-14,
+7 (499) 149-08-51.

congress@cardioweb.ru
congress-cardio@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru





ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Эффективность и безопасность применения бисопролола для лечения артериальной гипертонии при метаболическом синдроме

О.Д. Остроумова, А.А. Зыкова, Т.А. Полосова

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

В статье приведены определение, диагностические критерии и данные о распространенности метаболического синдрома. Рассмотрены современные подходы к лечению артериальной гипертонии при метаболическом синдроме, подчеркивается важность метаболической нейтральности применяемых антигипертензивных средств. Авторами суммированы данные о высокой эффективности и безопасности высокоселективного бета-1-адреноблокатора бисопролола для антигипертензивной терапии у лиц с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, антигипертензивные препараты, бета-адреноблокаторы, бисопролол

Основанием для выделения понятия «метаболический синдром» (МС) послужило частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена, артериальной гипертонии (АГ) и наличие тесной патогенетической связи между ними. Распространенность МС очень высока, и в ближайшие 25 лет ожидается ее увеличение на 50%. Эксперты

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовали МС как новую пандемию XXI века, охватывающую индустриально развитые страны. Это может грозить демографической катастрофой для развивающихся стран [1].

Актуальность проблемы МС обусловлена рядом причин. Во-первых, как уже отмечено, высокой распространенностью МС среди населения – до 24% [1]. Во-вторых, паци-

енты с МС имеют самый высокий риск возникновения сахарного диабета (СД) в ближайшие годы. Так, проспективные исследования, в которых отслеживались новые случаи развития СД у разных групп обследованных, показали, что при наличии МС и нарушении толерантности к глюкозе риск развития СД в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше, чем у больных с нарушением толерантности к глюкозе, но без МС. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза выше по сравнению с практически здоровыми людьми [1]. В-третьих, у лиц с МС повышены риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общая смертность [1, 2]. Так, в проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities – Риск атеросклероза среди населения) было показано, что у лиц с МС повышен риск инфаркта миокарда и инсульта [2], а согласно данным 11-летнего проспективного исследования KINH



(Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study – Исследование факторов риска ишемической болезни сердца Куопио), при МС в 3 раза увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Диагностика и лечение метаболического синдрома

Согласно второй редакции Рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией [1].

Основным диагностическим критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [1].

К дополнительным критериям относятся:

- АГ (артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин;
- повышение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе – уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Наличие у пациента центрального (абдоминального) ожирения и двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

АГ является одним из основных симптомов МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС [1]. Длительная нелеченая или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферическо-

го кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Лечебные мероприятия у пациентов с МС должны быть направлены на основные патогенетические звенья МС. Ведущими патогенетическими механизмами МС и его осложнений служат ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. В связи с этим главными целями лечения больных с МС следует считать:

- ✓ предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, СД;
- ✓ снижение массы тела;
- ✓ хороший метаболический контроль;
- ✓ достижение оптимального уровня АД;
- ✓ нормализацию ночного дыхания [1, 4].

Главным условием успешного лечения больных с МС является проведение немедикаментозных вмешательств, направленных на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий и должно проходить параллельно.

При лечении АГ необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. В первую очередь должны использоваться лекарственные средства, как минимум нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать способностью уменьшать инсулинорезистентность и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным отрицательным влиянием на инсулинорезистентность и метаболические процессы. Еще одним

важным условием антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД – ниже 140/90 мм рт. ст., при которых наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений [1, 4].

Лечение артериальной гипертензии при метаболическом синдроме

Сочетание МС с АГ приводит к большей частоте поражений органов-мишеней (сердца – гипертрофия миокарда левого желудочка, почек – микроальбуминурия, сосудов – увеличение толщины комплекса «интима – медиа») и тем самым еще сильнее увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [4].

Патогенез развития АГ при МС всегда многофакторный – инсулинорезистентность, гиперволемия, гиперсимпатикотония, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др. [1, 4, 5]. Участие в патогенезе АГ при МС повышенной активности симпатической нервной системы диктует необходимость применения бета-адреноблокаторов в лечении АГ у данной категории пациентов. Однако по своим фармакодинамическим характеристикам и обусловленным ими клиническим свойствам бета-адреноблокаторы резко отличаются друг от друга. Так, стимуляция бета-1- и бета-2-адренорецепторов дает различные физиологические эффекты [6]. Стимуляция бета-1-адренорецепторов приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты), а стимуляция бета-2-адренорецепторов – к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов. Способность блокировать влияние медиаторов на бета-адренорецепторы миокарда и ослаблять влияние катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением

Эндокринология



образования циклического аденозинмонофосфата определяет фармакодинамику бета-адреноблокаторов.

Влияние лекарственных препаратов на бета-2-адренорецепторы обуславливает значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к их применению (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов). Особенностью кардиоселективных бета-адреноблокаторов (в частности, бисопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является значительно более сильное сродство к бета-1-адренорецепторам сердца, чем к бета-2-адренорецепторам. В связи с этим при использовании в низких и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий и обуславливают меньший риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард. Следует учитывать также, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов [6]. Индекс $ci/b1$ к $ci/b2$, характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 для атенолола и бетаксолола, 1:20 для метопролола и 1:75 для бисопролола [7].

Следовательно, кардиоселективность – одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик бета-1-адреноблокаторов, обуславливающих безопасность (низкую частоту побочных эффектов) препаратов этого класса. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития побочных эффектов, таких как бронхоспазм, негативное влияние на углеводный и липидный обмен.

Неселективные бета-адреноблокаторы неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме того, многие селективные бета-1-адреноблокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется и в отношении бета-

2-адренорецепторов [1, 6]. Такие бета-адреноблокаторы способны пролонгировать гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя бета-адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина [1]. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные бета-адреноблокаторы приводят к повышенной атерогенности.

Высокоселективные бета-1-адреноблокаторы, особенно бисопролол (Конкор®), практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. В целом ряде плацебоконтролируемых исследований было установлено, что высокоселективный бета-1-адреноблокатор оригинальный препарат бисопролола (Конкор®) не оказывает негативного влияния на углеводный обмен: не отмечено пролонгирования гипогликемических состояний, повышения уровней глюкозы, гликированного гемоглобина и глюкозурии, не выявлено ни одного случая гипогликемии. На фоне приема бисопролола существенно не меняется содержание холестерина и триглицеридов [7–9]. Результаты этих исследований позволяют сделать вывод о том, что бисопролол безопасен для лечения АГ у больных любого возраста с нарушениями углеводного и липидного обмена [1, 4].

Ниже мы приводим данные нескольких исследований эффективности и безопасности применения бисопролола (препарат Конкор®) для лечения АГ при МС. Одна из работ была выполнена на базе Российского кардиологического научно-производственного комплекса группой ученых под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора И.Е. Чазовой [5]. Целью исследования было изучение влияния моноте-

рапии бисопрололом в течение 12 недель на показатели суточного мониторирования АД, углеводного и липидного обмена, чувствительность тканей к инсулину и перфузию головного мозга у больных АГ 1-й и 2-й степени в сочетании с МС. В исследовании приняли участие 30 пациентов с АГ 1-й или 2-й степени и МС (18 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых составил $39,7 \pm 5,9$ года). У 22 из 30 больных имело место нарушение толерантности к глюкозе. У 17 пациентов антигипертензивная терапия ранее не применялась, остальные лечились нерегулярно. Бисопролол (Конкор®) назначали в дозе 5 мг/сут.

В ходе исследования установлено, что монотерапия бисопрололом способствовала достоверному снижению среднего и максимального систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в ночное время, а также максимального САД и ДАД в дневное время. Так, среднее САД в ночное время снизилось с $116,8 \pm 12$ до $106 \pm 9,3$ мм рт. ст. ($\Delta = -10,8 \pm 3,9$ мм рт. ст.), а максимальное САД – с $141,8 \pm 12,5$ до $128 \pm 12,3$ мм рт. ст. ($\Delta = -13,2 \pm 0,2$ мм рт. ст.). Максимальное САД в дневные часы достоверно снизилось с $163,8 \pm 10,2$ до $157,9 \pm 19,7$ мм рт. ст. ($\Delta = -6,1 \pm 9,3$ мм рт. ст.). ДАД также статистически значимо снижались: в ночные часы среднее ДАД – с $67 \pm 11,5$ до $60,6 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($\Delta = -7,6 \pm 5,1$ мм рт. ст.), максимальное – с $90,6 \pm 16,7$ до $68,6 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($\Delta = -22 \pm 10,2$ мм рт. ст.); в дневные часы максимальное ДАД – с $108,4 \pm 15,3$ до $95,8 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($\Delta = -13,4 \pm 7,5$ мм рт. ст.). Достоверно снизились показатели нагрузки давлением (индекс времени и индекс площади в дневные и ночные часы), вариабельность САД и ДАД в дневные часы, достоверно увеличилась степень ночного снижения САД и ДАД. Таким образом, если исходно у большинства пациентов недостаточно снижалось АД в ночное время (англ. non-dipper),



то на фоне монотерапии биспрололом степень ночного снижения АД стала соответствовать норме (англ. dipper) [5].

При этом крайне важно, что не было отмечено достоверной динамики показателей глюкозы плазмы натощак и постпрандиально – $6,3 \pm 0,8$ и $6,21 \pm 0,5$ ммоль/л, $8,9 \pm 1,6$ и $9,1 \pm 1,7$ ммоль/л соответственно. Уровень инсулина натощак и показатель чувствительности тканей к инсулину (гликемический индекс) также не изменились: исходно – $89,45 \pm 6,47$ и $92,37 \pm 5,98$ мкМЕ/мл, через 12 недель лечения – $0,41 \pm 0,03$ и $0,43 \pm 0,01$ мкМЕ/мл соответственно. Остались прежними и показатели липидного обмена (исходно и через 12 недель лечения соответственно): общий холестерин – $6,38 \pm 1,08$ и $6,59 \pm 1,37$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $3,61 \pm 1,25$ и $3,65 \pm 0,96$ ммоль/л, триглицериды – $2,73 \pm 1,12$ и $2,65 \pm 1,37$ ммоль/л; ХС ЛПВП – $1,08 \pm 1,12$ и $1,06 \pm 1,37$ ммоль/л. На фоне приема биспролола масса тела и окружность талии статистически значимо не менялись. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что метаболически нейтральное действие биспролола позволяет рекомендовать его больным с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

В цитируемом исследовании [5] одной из задач являлось изучение влияния биспролола на перфузию головного мозга, поскольку ранее считалось, что кратковременная терапия бета-адреноблокаторами вызывает снижение перфузии мозга с развитием ишемической симптоматики [10, 11]. Авторы выявили, что через 12 недель терапии высокоселективным бета-адреноблокатором биспрололом (Конкор®) у лиц с АГ и МС не только не ухудшилась перфузия мозга, но произошло недостоверное уменьшение исходного дефекта перфузии головного мозга до $21,4 \pm 6,9\%$.

Целью исследования В.А. Невзоровой и соавт. [12] стала оценка эффективности лечения АГ при

МС бета-адреноблокатором биспрололом (Конкор®) и его комбинацией с метформином. В исследовании участвовали 20 человек (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 47 до 69 лет (средний возраст составил $55,3 \pm 2,2$ года) с АГ 2-й степени (среднее САД – $151,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., ДАД – $93,75 \pm 3,6$ мм рт. ст.). Все пациенты имели повышенный индекс массы тела (в среднем $32,1 \pm 2,7$ кг/м²), средний уровень глюкозы венозной крови составил $6,6 \pm 0,8$ ммоль/л, исходный уровень общего холестерина – $5,9 \pm 1,7$ ммоль/л. Все больные были разделены на 2 группы по 10 человек в каждой. Пациенты 1-й группы принимали в качестве монотерапии высокоселективный бета-1-адреноблокатор биспролол (Конкор®) в стартовой дозе 2,5 мг/сут, которую при необходимости титровали до 10 мг/сут. Больные 2-й группы также получали биспролол в дозе 2,5–10 мг/сут в зависимости от уровня АД, но в комбинации с метформином (Глюкофаж®), начальная доза которого составляла 850 мг/сут, а через 2 недели ее увеличивали до 850 мг 2 раза в день. Титрование доз биспролола проводили индивидуально для каждого пациента, средняя суточная доза составила 5 мг. Продолжительность наблюдения – 24 недели.

Согласно полученным результатам, в конце периода наблюдения АД снизилось до целевого уровня в обеих группах: САД у лиц, лечившихся только биспрололом, составило $124,1 \pm 9,8$ мм рт. ст., ДАД – $80,1 \pm 7,3$ мм рт. ст., САД у пациентов в группе комбинированной терапии достигло $125,1 \pm 8,8$ мм рт. ст., а ДАД – $79,0 \pm 7,4$ мм рт. ст. В группе монотерапии биспрололом произошло снижение содержания инсулина (исходно $12,34 \pm 2,5$ мкЕ/л, через 24 недели – $9,86 \pm 1,7$ мкЕ/л). Исходно содержание триглицеридов было повышено у больных обеих групп, но в конце периода наблюдения у пациентов в группе монотерапии биспрололом про-

изошло достоверное снижение уровня триглицеридов ($1,99 \pm 0,7$ и $1,44 \pm 0,6$ ммоль/л в группе монотерапии биспрололом до и после лечения). Уровень ХС ЛПНП на фоне монотерапии биспрололом также снизился, хотя и недостоверно (с $3,57 \pm 0,93$ до $2,57 \pm 0,96$ ммоль/л), негативного влияния биспролола на уровень ХС ЛПВП не отмечено. Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о высокой антигипертензивной эффективности биспролола у лиц с АГ и МС, о метаболической нейтральности препарата в отношении углеводного обмена и положительном влиянии на ряд параметров липидного обмена у данной категории пациентов [12].

Группа украинских исследователей [13] сравнивала влияние трех бета-адреноблокаторов (атенолола, карведилола и биспролола) на параметры углеводного и липидного обмена у лиц с АГ и МС. В этом исследовании приняли участие 98 пациентов (средний возраст составил $50,1 \pm 1,2$ года, индекс массы тела – $32,3 \pm 0,35$ кг/м², исходное АД – $164,3 \pm 1,4$ / $92,3 \pm 0,9$ мм рт. ст.). Все больные были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы получали карведилол в дозе 12,5–25 мг 2 раза в день, больным 2-й группы назначили атенолол в дозе 50–100 мг 1 р/сут, а 3-й – биспролол в дозе 5–10 мг 1 р/сут. Период наблюдения составил 4 месяца. В результате авторы зафиксировали равноэффективное снижение АД во всех трех группах, однако влияние трех бета-адреноблокаторов на метаболические параметры существенно и принципиально различалось. Так, на фоне лечения атенололом отмечено значительное увеличение уровня глюкозы натощак – на 74,5%, а также через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы – на 17%. В то же время на фоне терапии биспрололом снизились уровни глюкозы натощак (на 5,6%) и инсулина натощак (на 11%). Заслуживает особого внимания то, что в группе бис-

эндокринология



пролола отмечено достоверное улучшение чувствительности тканей к инсулину (индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину) снизился достоверно на 17,4%). В группе карведилола показатели глюкозы не изменились, уровень инсулина натощак и индекс НОМА снизились. Что касается параметров липидного обмена, то на фоне лечения бисопрололом снизились уровни триглицеридов (на 8,2%)

и общего холестерина (на 9,4%). В заключение авторы подчеркивают важность для больных с АГ и МС таких свойств бисопролола, как высокая антигипертензивная эффективность и благоприятный метаболический профиль [13].

Заключение

Наличие МС у больных с АГ повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и СД. При выборе антигипертензивного препарата для лечения таких пациентов необходимо учиты-

вать патогенетические механизмы развития АГ (в частности, гиперсимпатикотонию) и влияние антигипертензивных препаратов на углеводный и липидный обмен (как минимум нейтральное, а лучше положительное). Высокоселективный бета-1-адреноблокатор бисопролол благодаря высокой антигипертензивной эффективности и благоприятному метаболическому профилю является препаратом номер один в своем классе для лечения АГ при МС. ☼

Литература

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. М., 2009. 32 с.
2. *Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al.* Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Stroke*. 1995. Vol. 26. № 3. P. 386–391.
3. *Mursu J., Nurmi T., Tuomainen T.P. et al.* The intake of flavonoids and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // *Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98. № 4. P. 814–818.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004. 168 с.
6. Клиническая фармакология: учебник для вузов / под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 392–395.
7. *Smith C., Teitler M.* Beta-blocker selectivity at cloned human beta1- and beta2-adrenergic receptors // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1999. Vol. 13. № 2. P. 123–126.
8. *Frithz G., Weiner L.* Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987. Vol. 32. № 1. P. 77–80.
9. *Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H.* Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. Vol. 8. Suppl. 11. P. S96–S99.
10. *Meyer J.S., Rogers R.L., Mortel K.F.* Prospective analysis of long term control of mild hypertension on cerebral blood flow // *Stroke*. 1985. Vol. 16. № 6. P. 985–990.
11. *Griffith D., James I.M., Newbury P.A., Woollard M.L.* The effect of beta-adrenergic receptor blocking drugs on cerebral blood flow // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979. Vol. 7. № 5. P. 491–494.
12. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Настрадаин О.В., Помогалова О.Г. Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. №5. С. 54–57.
13. *Pavlyuk E.A., Sirenko Y.N., Rekovets O.L., Savitskiy S.Y.* The impact of beta-adrenergic blockers atenolol, carvedilol and bisoprolol on the insulinresistance in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome: Abstract P4854 // *Eur. Heart. J.* 2007. Vol. 28. Suppl. 1. P. 870.

Efficacy and safety of bisoprolol in hypertensive patients with metabolic syndrome

O.D. Ostroumova, A.A. Zykova, T.A. Polosova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov'

Contact person: Olga Dmitrievna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

This article provides the definition, diagnostic criteria and prevalence of metabolic syndrome. In hypertensive patients with metabolic syndrome using of metabolically neutral antihypertensives is preferred. The authors summarize the evidence of good efficacy and safety of bisoprolol, a highly selective beta₁-blocker, in patients with hypertension and metabolic syndrome.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, antihypertensives, beta-blockers, bisoprolol

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

- ♥ **Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹**
- ♥ **Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}**
- ♥ **Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴**

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

* показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23.4: 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. ООО «Такэда Фармэсьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.takeda.com Дата выпуска рекламы: июнь 2013.





ФГБУ «Российский
кардиологический
научно-
производственный
комплекс»
Минздрава России

Место бета-адреноблокаторов в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности

Ю.А. Карпов

Адрес для переписки: Юрий Александрович Карпов, yuri_karpov@inbox.ru

В статье анализируется роль бета-адреноблокаторов, отведенная препаратам этого класса в новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца и острой и хронической сердечной недостаточности. Показано, что бета-адреноблокаторы по-прежнему занимают ведущие позиции в фармакотерапии этих наиболее распространенных и социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, бета-адреноблокаторы

Более четырех десятков лет бета-адреноблокаторы применяются для лечения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) – артериальной гипертензией (АГ), острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и другими. Бета-адреноблокаторы представляют собой неоднородную группу препаратов с различными фармакологическими свойствами в зависимости от избирательного влияния на тип бета-рецепторов, что и определяет их место в фармакотерапии ССЗ [1]. Неселективные бета-адреноблокаторы осуществляют блокаду как

бета-1-, так и бета-2-рецепторов. Препараты этой группы редко применяются в клинической практике (за исключением карведилола, лабеталола и пропранолола), особенно препараты с внутренней симпатомиметической активностью (пенбутолол и пиндолол). Карведилол и лабеталол дополнительно вызывают вазодилатацию за счет блокады альфа-1-рецепторов. Кардиоселективные бета-адреноблокаторы ингибируют преимущественно бета-1-рецепторы, хотя при применении высоких доз избирательность воздействия может снижаться и даже вовсе пропадать [2]. К этой группе препаратов относятся ацебутолол, обладающий внутренней симпатомиметической

активностью (практически не применяется), атенолол, бетаксолол, бисопролол и метопролол, а также небиволол с дополнительной вазодилатирующей активностью.

Бета-адреноблокаторы занимают ведущие позиции в фармакотерапии ССЗ. В течение последнего года эксперты Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) представили три важнейших нормативных документа – рекомендации по диагностике и лечению АГ [3], стабильной ИБС [4], острой и хронической сердечной недостаточности [5].

В этой статье мы проанализировали роль бета-адреноблокаторов так, как она определена в новых рекомендациях Европейского кардиологического общества, обобщивших современный опыт лечения наиболее распространенных и социально значимых ССЗ.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ (2013)

Этот документ 2013 г. пришел на смену версии 2007 г. [6]. Наряду с целым рядом внесенных изменений (новая схема стратификации риска, новый целевой уровень артериального давления и др.) боль-



шой интерес вызывает раздел, посвященный лечению АГ, а именно выбор препарата для гипотензивной терапии. В новых рекомендациях сохранился ранее сформулированный подход, допускающий возможность назначения любого из пяти классов антигипертензивных препаратов (диуретики, включая тиазидные, хлорталидон и индапамид; бета-адреноблокаторы; антагонисты кальция; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина) для снижения артериального давления (АД) с учетом противопоказаний и в отсутствие предпочтений при выборе какого-либо из них (табл. 1) [3]. Таким образом, бета-адреноблокаторы сохранили свои позиции среди других классов антигипертензивных препаратов, несмотря на ряд публикаций с критическими замечаниями в их адрес и вывод этого класса препаратов из группы первой линии терапии АГ, в частности, в Великобритании.

В крупном метаанализе, проведенном Н. Bradley и соавт., было показано, что бета-адреноблокаторы, применяемые в начале лечения, не уступают по эффективности другим основным классам антигипертензивных средств, предотвращают коронарные события и существенно снижают риск сердечно-сосудистых событий у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда (ИМ), и у пациентов с ХСН [7]. Частота сердечно-сосудистых осложнений при лечении бета-адреноблокаторами и/или диуретиками или их комбинацией не отличается от таковой при использовании препаратов других классов. Сомнения в целесообразности применения бета-адреноблокаторов у больных АГ с высоким риском осложнений, связанные с результатами исследований LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) и ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), а также с данными проведенных метаанализов, относятся в основном к атенололу и не должны автоматически переноситься на другие препараты этого класса. Таким

Таблица 1. Тактика лечения и выбор препаратов [3]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-адреноблокаторы, АК, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина рекомендованы для начальной и поддерживающей гипотензивной терапии либо в виде монотерапии, либо в комбинации друг с другом	I	A
Некоторые препараты целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, если они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней	IIa	C
Больным с очень высоким исходным АД или с высоким сердечно-сосудистым риском целесообразно начинать гипотензивную терапию с комбинации двух препаратов	IIb	C

АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

образом, широко используемый в качестве антигипертензивного средства атенолол (гидрофильный препарат с низкой пенетрацией в центральную нервную систему) не следует применять для лечения больных АГ.

Согласно новым рекомендациям, бета-адреноблокаторы целесообразно назначать для контроля АД у пациентов, ранее перенесших ИМ, больных со стенокардией, с ХСН, аневризмой аорты, постоянной или пароксизмальной фибрилляцией предсердий, у беременных, а также, как и любой другой антигипертензивный препарат, – у пациентов, перенесших инсульт [3].

Особый интерес представляет новый алгоритм выбора комбинированной гипотензивной терапии, который становится приоритетным в лечении АГ. Согласно этому алгоритму одной из эффективных комбинаций являются бета-адреноблокаторы в сочетании с диуретиками [1]. Эффективность их применения в отношении снижения АД и уменьшения сердечно-сосудистой смертности доказана в нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях и подтверждена результатами метаанализов. Использование низких доз тиазидных диуретиков (12,5–25 мг гидрохлортиазида в сутки) в крупных рандомизированных клинических исследованиях не сопровождалось ростом числа

новых случаев сахарного диабета и повышением у пациентов уровня общего холестерина по сравнению с группами плацебо. Бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики оказывают сочетанное действие, усиливая гипотензивный эффект друг друга. При этом бета-адреноблокаторы подавляют активность ренин-ангиотензиновой системы, которая может увеличиваться при применении мочегонных, а диуретики за счет вазодилатирующего и натрийуретического действия предупреждают развитие определенных нежелательных эффектов бета-адреноблокаторов. Данная комбинация указывается как предпочтительная, однако ее назначение имеет ряд ограничений, обусловленных в основном повышенным риском развития метаболических нарушений.

В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ к рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов относятся: «бета-адреноблокатор + диуретик» и «дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-адреноблокатор» – последняя, по мнению европейских экспертов, хотя и допустима, но менее изучена [3, 8]. Для комбинации «бета-адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция» характерно усиление гипотензивного эффекта и уменьшение числа побочных эффектов, поскольку



бета-адреноблокаторы противодействуют возможной компенсаторной активации симпатoadrenalовой системы в ответ на терапию антагонистами кальция, а последние благоприятно влияют на липидный спектр крови и обладают антиатеросклеротическими свойствами. Благодаря антиангинальному эффекту данная комбинация в первую очередь рекомендована больным АГ в сочетании с ИБС [4]. Преимущественными показаниями к назначению рациональной комбинации антагонистов кальция с бета-адреноблокаторами являются ИБС, атеросклероз сонных и коронарных артерий, тахикардия,

изолированная систолическая АГ, пожилой возраст, беременность [3].

Европейские рекомендации по лечению стабильной ИБС (2013)

В отличие от рассмотренной схемы медикаментозного лечения АГ, в фармакотерапии пациентов со всеми формами ИБС, включая стабильную стенокардию, бета-адреноблокаторы однозначно занимают лидирующие позиции. В первую очередь это относится к их применению у больных после перенесенного ИМ [9]. Однако если ранее длительность приема бета-адреноблокаторов после острого коронарного события не была ограничена по времени, то сейчас это положение пересматривается, а длительность приема бета-адреноблокаторов определяется дополнительными условиями. Например, в последней редакции американских рекомендаций по диагностике и лечению хронической ИБС (2012) непрерывный прием бета-адреноблокаторов советуют назначать в течение трех лет всем пациентам, перенесшим острый коронарный синдром [10]. Показания к продолжению приема бета-адреноблокаторов у таких больных врач определяет индивидуально, с высоким уровнем доказательности рекомендовано применение бета-адреноблокаторов в случае низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и наличия клинических проявлений ХСН. При сохранной функции ЛЖ и в отсутствие других показаний к назначению бета-адреноблокаторов (АГ, стенокардия, нарушения ритма сердца и т.д.) терапия последними может быть завершена. Благоприятные клинические эффекты бета-адреноблокаторов при ИБС достигаются за счет их прямого воздействия на сердце путем снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), сократимости, антиовентрикулярной проводимости и эктопической активности. Дополнительно они могут увеличивать перфузию ишемических участков благодаря свойству удлинять диастолу и увеличивать сосудистую

резистентность в ишемизированных участках. У больных, перенесших ИМ, бета-адреноблокаторы способствуют 30%-ному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин и ИМ [9]. Таким образом, предположительно, бета-адреноблокаторы могут также оказывать протективное действие у больных со стабильной ИБС, но пока это не подтверждено данными плацебоконтролируемых клинических исследований. Недавно проведенный ретроспективный анализ показал, что применение бета-адреноблокаторов не ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых событий ни у пациентов с факторами риска ИБС, ни у больных, ранее перенесших ИМ или с доказанной ИБС без ИМ [11]. Отметим также, что большинство исследований эффекта бета-адреноблокаторов у больных после перенесенного ИМ были выполнены до внедрения в клиническую практику других средств вторичной профилактики, таких как статины и иАПФ. В этой ситуации сохраняется неопределенность относительно профилактической эффективности бета-адреноблокаторов у больных ИБС. Вместе с тем бета-адреноблокаторы, несомненно, эффективны в контроле связанной с нагрузкой стенокардии, увеличивая переносимость нагрузки и уменьшая частоту и тяжесть как симптомных, так и бессимптомных (безболевого) эпизодов ишемии. В новых рекомендациях [4] бета-адреноблокаторы сохранили свои позиции как препараты, которые наряду с короткодействующими нитратами (купирование приступа стенокардии) являются первоочередными для лечения стенокардии. Однако, как видно из представленного на рисунке алгоритма, ритмзамедляющие антагонисты кальция наряду с бета-адреноблокаторами также могут рассматриваться в качестве препаратов первой линии для контроля ЧСС и симптомов стабильной ИБС (табл. 2). По данным целого ряда исследований, антиангинальная эффективность бета-адреноблокаторов и антаго-



^a – данные для пациентов с СД

^b – если есть непереносимость, рассмотреть возможность применения клопидогрела

ББ – бета-адреноблокаторы, АК – антагонисты кальция, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, КАГ – коронароангиография сердца, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Рисунок. Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС [4]



нистов кальция одинакова [12, 13]. Бета-адреноблокаторы могут использоваться в комбинации с дигидропиридиновыми антагонистами кальция для улучшения контроля стенокардии. В новых рекомендациях отмечается, что при стенокардии выше II функционального класса по Канадской классификации следует рассмотреть возможность назначения сразу комбинации бета-адреноблокаторов и дигидропиридиновых антагонистов кальция (см. рисунок). Комбинации бета-адреноблокаторов с верапамином и дилтиаземом следует избегать из-за риска брадикардии или атриовентрикулярной блокады.

Наиболее часто в Европе для лечения ИБС используются препараты, селективно блокирующие бета-1-рецепторы (такие как метопролол, бисопролол, атенолол или небиволол), а также неселективный альфа-1- и бета-адреноблокатор карведилол.

В заключение раздела по бета-адреноблокаторам в рекомендациях отмечается, что имеются доказательства улучшения прогноза при их назначении у больных после перенесенного ИМ или с ХСН. Все они снижают риск сердечных осложнений при ХСН. Экстраполяция этих данных на больных стабильной ИБС позволяет высказать предположение о том, что бета-адреноблокаторы могут быть антиангинальными препаратами первой линии у больных без противопоказаний. Также следует помнить, что небиволол и бисопролол частично выводятся почками, в то время как карведилол и метопролол метаболизируются в печени, поэтому последние предпочтительны для лечения больных с поражением почек. Прогностическая польза бета-адреноблокаторов при ИБС установлена по стандартам доказательной медицины только для больных в постинфарктном периоде и при сопутствующей сердечной недостаточности. При хронической стабильной ИБС в отсутствие указанных признаков бета-адреноблокаторы назначают как препараты первого выбора для

Таблица 2. Медикаментозное лечение больных со стабильной ИБС (адаптировано по [4])

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Прием короткодействующих нитратов	I	B
Препараты первой линии: бета-адреноблокаторы и/или АК для контроля ЧСС и симптомов стенокардии	I	A
Препараты второй линии: длительно действующие нитраты, или ивабрадин, или ранолазин с учетом ЧСС, АД и профиля переносимости	IIa	B
Использование триметазидина в качестве препарата второй линии	IIb	B
С учетом сопутствующих заболеваний / профиля переносимости у отдельных пациентов возможно использование препарата второй линии в качестве препарата первой линии	I	C
У бессимптомных пациентов с большими зонами ишемии миокарда (> 10%) необходимо рассмотреть назначение бета-адреноблокаторов	IIa	C
У больных с вазоспастической стенокардией следует избегать назначения АК и нитратов, а также бета-адреноблокаторов	IIa	B

устранения стенокардии (ишемии миокарда), при необходимости – в комбинации с другими лекарственными средствами.

Европейские рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012)

Наряду с иАПФ бета-адреноблокаторы играют важнейшую роль в лечении ХСН [5]. В первую очередь они снижают смертность больных ХСН [14–16]. Причем более значимое снижение смертности пациентов с сердечной недостаточностью отмечено при лечении бисопрололом [14], метопрололом CR/XL [15] и карведилолом [16], чем небивололом [17]. Абсолютная польза бета-адреноблокаторов в отношении снижения смертности после перенесенного ИМ у больных с застойной сердечной недостаточностью может быть более выраженной, чем у больных без застойной сердечной недостаточности.

Основные исследования с бета-адреноблокаторами были проведены в когорте пациентов с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности и низкой ФВ на фоне лечения иАПФ и (в большинстве случаев) диуретиками. Несмотря на это, оба класса препаратов – иАПФ и бета-адреноблокаторы – должны назначаться как можно раньше – сразу после обнаружения

систолической ХСН. Это связано с тем, что иАПФ оказывают наилучшее влияние на ремоделирование ЛЖ, в то время как бета-адреноблокаторы существенно улучшают ФВ. Более того, бета-адреноблокаторы, являясь антиангинальными препаратами, возможно, более эффективны в отношении снижения риска внезапной сердечной смерти и приводят к значимому и раннему снижению общей смертности. Основанием для обязательного применения бета-адреноблокаторов у больных ХСН являются данные ключевых клинических исследований, которые приводятся в новых рекомендациях [5]. Назовем основные из них.

Большинство исследований было посвящено эффективности лечения больных ХСН с использованием бета-адреноблокаторов. В трех ключевых исследованиях – CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II – Исследование бисопролола при сердечной недостаточности II), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival – Проспективное рандомизированное исследование совокупной выживаемости при лечении карведилолом) и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure – Рандомизированное исследование терапии мето-



Таблица 3. Начальные и целевые дозы бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с ХСН [5]

Лекарственное средство	Доза, мг	
	Начальная	Целевая
Бисопролол	1,25	10
Карведилол	3,125 × 2 раза в день	25–50 × 2 раза в день
Метопролола сукцинат (CR/XL)	12,5/25	200
Небиволол	1,25	10

прололом CR/XL при сердечной недостаточности) – участвовали около 9000 пациентов с умеренной и тяжелой симптомной ХСН, рандомизированных для приема плацебо или бета-адреноблокатора (бисопролола, метопролола сукцината CR/XL или карведилола) [14–16], причем более 90% пациентов получали иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Каждое из трех исследований показало, что лечение бета-адреноблокаторами уменьшило смертность (снижение относительного риска на 34%) и госпитализацию по поводу ХСН (снижение риска на 28–36%) в течение 1 года после начала лечения. В исследованиях COPERNICUS и MERIT-HF также отмечено улучшение самочувствия пациентов. Эти преимущества применения бета-адреноблокаторов дополняли результат лечения, полученный на фоне стандартной терапии, включавшей иАПФ.

Снижение абсолютного риска смерти (после 1 года лечения) у больных с легкой и умеренной ХСН (объединенные данные исследований CIBIS II и MERIT-HF) составило 4,3%, что соответствовало числу больных, которых необходимо пролечить (n = 23), чтобы избежать 1 смерти в течение 1 года. Эквивалентные показатели для тяжелой ХСН (COPERNICUS) – снижение абсолютного риска 7,1% и число

пациентов 14. Эти данные были подтверждены в плацебоконтролируемом клиническом исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure – Исследование влияния терапии небивололом на исходы и частоту повторных госпитализаций у пожилых больных с сердечной недостаточностью) с участием 2128 пациентов старше 70 лет, 36% из которых имели ФВ ЛЖ > 35%. Лечение небивололом привело к снижению относительного риска событий на 14% при оценке первичной комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация вследствие сердечно-сосудистого события), но не уменьшило смертность [17]. Результаты этих клинических исследований также подтверждаются более ранней программой исследований карведилола, метаанализом других небольших исследований и исследования с участием 1959 пациентов, перенесших ИМ, с ФВ ЛЖ ниже 40%; в этих исследованиях снижение относительного риска смерти при лечении карведилолом составило 23% в течение последующего периода наблюдения 1,3 года [18].

В то же время крупное клиническое исследование BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial – Оценка влияния бета-блокаторов на выживаемость) не продемонстрировало достоверного снижения смертности пациентов на фоне применения бусиндолола – бета-адреноблокатора с частичной симпатомиметической активностью, хотя эти данные в целом согласовывались с результатами приведенных выше исследований [19]. В исследовании COMET было показано, что карведилол увеличивает выживаемость по сравнению с короткодействующим метопролола тартратом, в отличие от сукцината длительного действия – в MERIT-HF [20].

Терапия бета-адреноблокаторами рекомендована пациентам со стабильной ХСН (дозы указаны в табл. 3), а пациентам с предшествующей декомпенсацией сердечной недостаточности эти препараты следует применять с осторожностью – для них начало лечения возможно только в стационарных условиях. Однако в исследовании COPERNICUS у пациентов с недавней декомпенсацией ХСН стартовое лечение бета-адреноблокаторами было безопасным. В клинических исследованиях продолжение терапии бета-адреноблокаторами на фоне эпизода декомпенсации показало свою безопасность, хотя потребовалось снижение дозы [21]. Временное прекращение приема рекомендовано у пациентов при шоке или тяжелой гипоперфузии. Лечение бета-адреноблокаторами должно быть возобновлено до выписки из стационара.

Для лечения стенокардии у больных с ИБС и ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ рекомендуются в первую очередь бета-адреноблокаторы, а также препараты других фармакологических групп с доказанной безопасностью – амлодипин, ивабрадин, нитраты. Безопасность ряда антиангинальных средств (таких как никорандил и ранолазин) не доказана. А дилтиазем и верапамил и другие лекарственные средства следует применять с осторожностью при лечении больных ХСН с систолической дисфункцией, но при этом их можно назначать пациентам с сохранной систолической функцией.

Таким образом, анализ новых европейских рекомендаций по лечению АГ, стабильной ИБС и сердечной недостаточности показал, что бета-адреноблокаторы по-прежнему занимают ведущие позиции в фармакотерапии этих наиболее распространенных и социально значимых ССЗ. ●

Литература

1. Карпов Ю.А. Бета-блокаторы // Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова и Ю.А. Карпова. М.: Литтерра, 2014. С. 28–36.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М.: МИА, 2005. С. 435–451.



3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>
5. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart. J.* 2012. Vol. 33. № 14. P. 1787–1847.
6. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.
7. Bradley H.A., Wiyonge C.S., Volmink V.A. et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24. № 11. P. 2131–2141.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010.
9. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction // *JAMA.* 1988. Vol. 260. № 14. P. 2088–2093.
10. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines circulation, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. № 24. P. e44–e164.
11. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease // *JAMA.* 2012. Vol. 308. № 13. P. 1340–1349.
12. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group // *Eur. Heart. J.* 1996. Vol. 17. № 1. P. 96–103.
13. Van de Ven L.L., Vermeulen A., Tans J.G. et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates // *Int. J. Cardiol.* 1995. Vol. 47. № 3. P. 217–223.
14. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9146. P. 9–13.
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9169. P. 2001–2007.
16. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 17. P. 2194–2199.
17. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart. J.* 2005. Vol. 26. № 3. P. 215–225.
18. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. № 21. P. 1349–1355.
19. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 22. P. 1659–1667.
20. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. № 9377. P. 7–13.
21. Jondeau G., Neuder Y., Eicher J.C. et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode // *Eur. Heart. J.* 2009. Vol. 30. № 18. P. 2186–2192.

Эндокринология

The position of beta-blockers in the new European Society of Cardiology guidelines on arterial hypertension, stable coronary artery disease and heart failure

Yu.A. Karpov

Federal State Budgetary Institution 'Russian Cardiology Research-and-Production Complex' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yuriy Aleksandrovich Karpov, yuri_karpov@inbox.ru

The author analyzes the role of beta-blockers in the new European Society of Cardiology guidelines on diagnosis and management of arterial hypertension, stable coronary artery disease and acute and chronic heart failure. Beta-blockers preserve their leading positions in the treatment of the most common and socially significant cardiovascular diseases.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, beta-blockers



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Метформин демонстрирует новые грани и все больше укрепляет свои позиции препарата первого выбора в лечении сахарного диабета

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Согласно международным рекомендациям, метформин – первый в списке пероральных сахароснижающих препаратов, рекомендованных к использованию у больных сахарным диабетом 2 типа, и наиболее востребованный препарат на всех этапах лечения. Несмотря на то что метформин применяется в клинической практике на протяжении долгого времени, механизмы его действия до конца не изучены. На примере метформина пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) автор излагает современные воззрения на механизм действия метформина, акцент делается на его метаболических и гемодинамических эффектах.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, метформин

В XXI веке большую тревогу мировой медицинской общественности вызывает неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) и частоты его серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Наибольшие опасения

связаны с повышением заболеваемости артериальной гипертензией (АГ), ожирением и СД 2 типа в экономически развитых странах. При этом известно, что в популяции больных СД доля лиц с СД 2 типа достигает 90%, и почти все они, за редким ис-

ключением, страдают сопутствующими заболеваниями. Чаще всего у пациентов с СД отмечается ожирение, преимущественно висцеральное.

Висцеральное ожирение является не только мощным модифицируемым фактором риска СД 2 типа, но и основным предиктором сопряженных с ожирением заболеваний и состояний. По сути, это маркер метаболического синдрома, который представляет собой кластер гормональных и метаболических нарушений, объединенных общим патофизиологическим механизмом – инсулинорезистентностью (ИР) [1, 2]. Научные изыскания последних десятилетий доказали зависимость метаболических процессов от чувствительности периферических тканей к инсулину [3]. ИР, как ключевое звено патогенеза СД 2 типа, является фактором развития АГ, ишемической болезни сердца (ИБС),



инфаркта миокарда, мужского и женского бесплодия, рака толстой и прямой кишки, рака шейки матки, яичников, молочных желез, заболеваний опорно-двигательного аппарата (рис. 1). Известно, что СД 2 типа – причина преждевременной смерти и ранней инвалидизации населения развитых стран. Вероятность неблагоприятного исхода у больных СД 2 типа так же высока, как и у лиц с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом. Главными причинами смерти и инвалидизации больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания, при этом осложнения ИБС среди причин смерти занимают лидирующие позиции. СД 2 типа ускоряет развитие атеросклероза, который чаще возникает до появления клинических признаков и диагностики гипергликемии [4–6]. Так, среди больных СД 2 типа сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в 3 раза выше, чем среди людей того же возраста, не страдающих СД. Известно, что примерно 60–75% смертельных исходов у больных СД 2 типа вызвано коронарным атеросклерозом, 10–25% – церебральным и периферическим атеросклерозом. Кроме того, СД 2 типа является ведущей причиной потери зрения, развития терминальных стадий почечной недостаточности, нетравматических ампутаций. При диагностике СД 2 типа чаще характеризуется гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы на фоне развития ИР. Большинство последствий ИР, в частности АГ, обусловлено именно гиперсекрецией инсулина, что показано на рис. 2. У больных СД 2 типа секреция инсулина постепенно снижается, в среднем на 50%, а чувствительность к инсулину – на 70% [7]. В целом при СД 2 типа секреция инсулина недостаточна по отношению к нарастающей гипергликемии. Наибольшая диспропорция между секрецией инсулина и потребностью в нем возникает после приема пищи [8].



* В анализе NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey, Национальное исследование состояния здоровья и питания населения) «хронические заболевания почек» – микроальбуминурия (соотношение альбумин/креатинин > 30 мкг/мг); † «заболевания стопы» – ампутация стопы/пальцев, повреждение стопы, нарушения чувствительности; ‡ «заболевания глаз» – положительный ответ больных СД на вопрос: «Вам говорили, что диабет повредил Ваши глаза/вызвал ретинопатию?», лицам с нормальным уровнем сахара крови этот вопрос не задавали, поэтому данных о распространенности у них заболеваний глаз нет.

Рис. 1. Частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у больных СД 2 типа и у лиц с нормальным уровнем сахара крови, по данным исследования NHANES

Другим важным патофизиологическим механизмом является ИР периферических тканей – печени, мышечной и жировой. Определенную роль в ее развитии играют дефекты рецепторов инсулина (уменьшение их количества и аффинности, или сродства, к инсулину) и патология транспортеров глюкозы. Необходимым условием для проникновения глюкозы в клетку является нормальное функционирование системы транспортеров глюкозы. ИР печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активизацией глюконеогенеза и гликогенолиза. Физиологическая реакция печени на гиперинсулинемию заключается в уменьшении продукции глюкозы. Длительное время ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией, но в дальнейшем этот механизм утрачивается, и печень избыточно продуцирует глюкозу, что приводит к гипергликемии натощак. При СД 2 типа продукция глюкозы печенью продолжается, несмотря на пищевую нагрузку, и в сочетании с относительной

недостаточностью выброса инсулина приводит также и к постпрандиальной гипергликемии. В связи с вышесказанным оптимизация подходов к диагностике и терапии СД 2 типа является важной проблемой современной медицины.

Первостепенной задачей лечения пациентов с СД 2 типа является компенсация заболевания на протяжении длительного времени. Традиционная терапия СД 2 типа включает диету и физические нагрузки, изменение образа жизни, фармакотерапию, обучение больных, а также профилактику и лечение осложнений [2, 9, 10]. Следует отметить, что при недостижении целевых показателей гликемии важно своевременно изменить терапию, выбрав оптимальный вариант для предупреждения осложнений СД.

В декабре 2006 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций (ООН) приняла резолюцию 61/225, в которой признано, что СД является хроническим, изнурительным, требующим больших расходов и сопровожда-

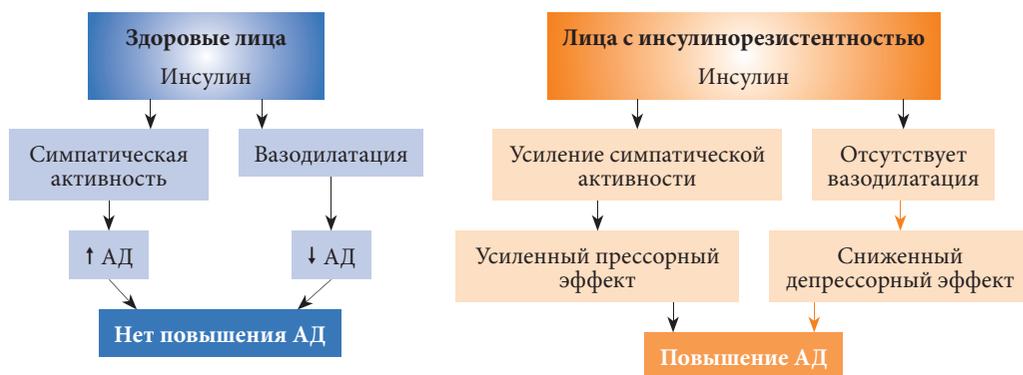


Рис. 2. Роль инсулина в развитии АД

являющимся тяжелыми осложнениями заболеванием, которое создает большую угрозу для семей, государств и всего мира [11]. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), метформин – первый в списке пероральных препаратов, рекомендованных к использованию у больных СД 2 типа (рис. 3). Такой же позиции придерживается и Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation IDF). Сегодня метформин – наиболее востребованный препарат в лечении СД 2 типа, применяемый на всех этапах терапии.

Повышая чувствительность тканей печени и периферических тканей к эндогенному инсулину, метформин напрямую не влияет на секрецию инсулина [13–15]. Не оказывая прямых эффектов на бета-клетки, метформин опосредованно увеличивает секрецию инсулина и способствует сохранению функциональной активности бета-клеток, снижая глюкозо- и липотоксичность. Кроме того, метформин изменяет фармакодинамику инсулина за счет уменьшения соотношения связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину. При этом на фоне уменьшения ИР снижается базальный уровень инсули-

на в сыворотке крови. Благодаря всем указанным эффектам метформина происходит снижение уровня глюкозы в крови пациента без риска гипогликемических состояний, что является несомненным достоинством препарата. Метформин абсорбируется преимущественно в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в его нижних отделах всасывания практически не происходит. Абсолютная биодоступность метформина составляет 50–60%. Всасывание метформина в тонкой кишке является «насыщающимся»: при увеличении концентрации препарата в просвете кишечника выше порогового уровня происходит «насыщение всасывания» и значительная часть метформина проходит мимо «окна абсорбции», то есть не всасывается вовсе. Таким образом, уровень всасывания метформина из ЖКТ зависит от скорости эвакуации препарата из желудка. Метформин необходимо принимать 2–3 раза в сутки, что нередко приводит к снижению приверженности пациентов лечению. Отчасти это обусловлено полипрагмазией: для лечения сопутствующих заболеваний больные вынуждены одновременно принимать 5–6 препаратов с несовпадающими режимами дозирования – в разное время суток, до, после либо во время еды. Кроме того, у 20–30% пациентов на фоне применения метформина могут возникать неже-

лательные явления со стороны ЖКТ, что также способствует снижению приверженности лечению и требует уменьшения суточной дозы препарата, а у 5–10% пациентов интенсивность нежелательных явлений становится причиной отмены метформина. Большинство из этих недостатков лишен недавно разработанный препарат Глюкофаж® Лонг, представляющий собой уникальную форму метформина пролонгированного действия. Это единственный препарат метформина, который можно применять один раз в сутки. Глюкофаж Лонг создан благодаря оригинальной запатентованной технологии – диффузионной системе ГельШилдс (GelShields). Таблетка Глюкофажа Лонг представляет собой двойную гелевую гидрофильную систему: внешний плотный аморфный полимер, не содержащий метформин, окружает расположенные в нем гранулы внутреннего полимера, содержащие метформин (рис. 4). После приема препарата внешний полимер впитывает воду и набухает, вследствие чего таблетка в желудке превращается в гелеобразную массу. Метформин медленно проникает через внешний полимерный гель, высвобождаясь из таблетки, и попадает в кровоток. При этом таблетка дольше задерживается в желудке, обеспечивая контролируемое выделение метформина в ЖКТ посредством диффузии из гелевой таблетки. После приема Глюкофажа Лонг 90% препарата высвобождается в течение 10 часов, относительно независимо от pH и моторики ЖКТ, а система GelShields обеспечивает более медленное, ровное и длительное поступление метформина, без начального быстрого повышения концентрации препарата в плазме.

Несмотря на то что метформин на протяжении долгого времени является единственным препаратом, повышающим чувствительность к инсулину, детальные механизмы его дейст-



Диета, контроль массы тела, физическая активность

Начальная монотерапия

↓

Эффективность (↓HbA1c)
Риск гипогликемии
Влияние на массу тела
Побочные эффекты
Стоимость

	Метформин
Эффективность (↓HbA1c)	Высокая
Риск гипогликемии	Низкий
Влияние на массу тела	Нет/снижение
Побочные эффекты	ЖКТ/лактацидоз
Стоимость	Низкая

При необходимости достижения индивидуального целевого уровня HbA1c через 3 месяца возможен переход на комбинацию двух препаратов

Комбинация двух препаратов

↓

Эффективность
Риск гипогликемии
Влияние на массу тела
Основные побочные эффекты
Стоимость

	Метформин + ПСМ	Метформин + ТЗД	Метформин + иДПП-4	Метформин + аГПП-1	Метформин + инсулин (чаще базальный)
Эффективность	Высокая	Высокая	Средняя	Высокая	Самая высокая
Риск гипогликемии	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Влияние на массу тела	Увеличение	Увеличение	Нейтрально	Снижение	Увеличение
Основные побочные эффекты	Гипогликемия	Отеки, сердечная недостаточность, переломы	Редко	Со стороны ЖКТ	Гипогликемия
Стоимость	Низкая	Высокая	Высокая	Высокая	Варьирует

При необходимости достижения индивидуального целевого уровня HbA1c через 3 месяца возможен переход на комбинацию трех препаратов

Комбинация трех препаратов

↓

Более сложная схема терапии инсулином

	Метформин + ПСМ	Метформин + ТЗД	Метформин + иДПП-4	Метформин + аГПП-1	Метформин + инсулин (чаще базальный)
	или ТЗД	или ПСМ	или ПСМ	или ПСМ	или ТЗД
	или иДПП-4	или иДПП-4	или ТЗД	или ТЗД	или иДПП-4
	или аГПП-1	или аГПП-1	или инсулин	или инсулин	или аГПП-1
	или инсулин	или инсулин			

В случае неэффективности комбинации, включающей инсулин, в достижении целевого уровня HbA1c в течение 3–6 месяцев необходимо перейти к более сложной схеме терапии инсулином с использованием 1–2 препаратов инсулина

Инсулин (многократные инъекции)

HbA1c – гликированный гемоглобин, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, ТЗД – тиазолидиндионы.

Рис. 3. Алгоритм сахароснижающей терапии больных СД 2 типа (ADA и EASD, 2012), адаптировано по [12]

вия до конца не ясны. Известно, что у больных СД 2 типа метформин оказывает гипогликемический эффект в основном за счет снижения в 2–3 раза повышенной у них продукции глюкозы печенью. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что этот механизм действия препарата связан с подавлением про-

цессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, что приводит к снижению уровня гликемии натошак на 25–30%. Последствия повышенной продукции глюкозы печенью в ночное время у больных СД 2 типа крайне неблагоприятны по причине стимуляции процессов атерогенеза и развития резис-

тентности к действию сахароснижающих препаратов в течение дня. За эти эффекты ответственны несколько механизмов, и основное действие метформина осуществляется на уровне митохондрий гепатоцитов. Подавляя клеточное дыхание, метформин ингибирует глюконеогенез и вызывает экспрессию транспор-

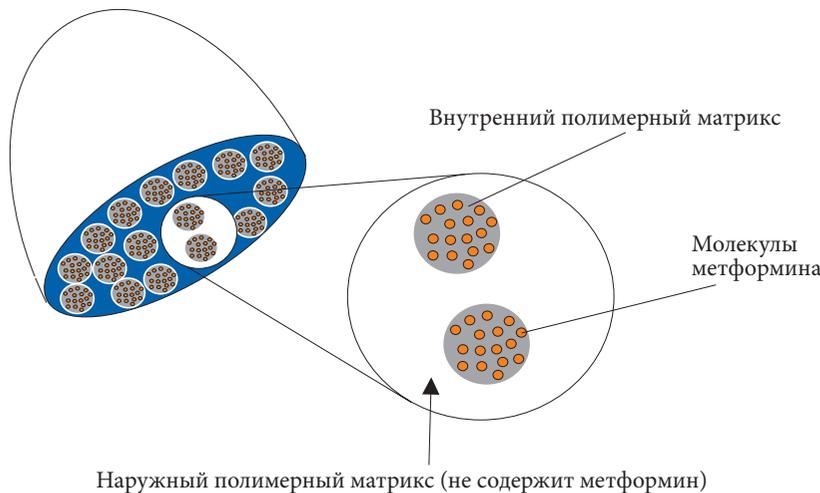


Рис. 4. Метформин пролонгированного действия однократного применения (система GelShields® – диффузия через гелевый барьер), адаптировано по [16]

теров глюкозы с последующим улучшением утилизации глюкозы. В изолированных гепатоцитах крыс метформин снижает внутриклеточную концентрацию аденозинтрифосфата, подавляет активность пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируват-карбоксикиназы и стимулирует конверсию пирувата в аланин [17]. Кроме того, на уровне гепатоцитов метформин селективно стимулирует субстрат инсулинового рецептора IRS-2, что вызывает его активацию и увеличение поглощения глюкозы посредством повышения транслокации белка – переносчика глюкозы GLUT 1 [18, 19]. Наряду с этим возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что способствует повышению чувствительности тканей к инсулину на 18–50%. Оказывая влияние на всасывание углеводов в ЖКТ, замедляя его скорость, а также снижая аппетит больного, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии. Кроме того, препарат значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая в нем анаэробный гликолиз, как в состоянии насыщения, так и натощак. В связи с этим кишечные эффекты метформина вносят существен-

ный вклад в предотвращение постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В результате терапии метформином постпрандиальная гликемия снижается в среднем на 20–45%. Немаловажно, что лечение метформином сопровождается снижением висцеро-абдоминального отложения жира. Поскольку подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, первоочередной задачей терапии является снижение и поддержание нормальной массы тела. Во многих случаях на фоне приема метформина у тучных пациентов с СД 2 типа отмечается снижение массы тела или отсутствие ее увеличения. Отметим, что применение производных сульфонилмочевины, напротив,

обычно вызывает увеличение массы тела на 3–4 кг.

Метформин обладает и рядом других метаболических эффектов, включая влияние на жировой обмен [2, 20]. Лечение бигуанидами оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов плазмы, что обусловлено гиполипидемическим и антиатерогенным действием [21]. Метформин обладает способностью снижать окисление свободных жирных кислот (СЖК) на 10–30%. Уменьшая концентрацию СЖК на 10–17%, он не только повышает чувствительность к инсулину, но и способствует восстановлению нарушенной секреции инсулина [7, 22]. На уровне жировой ткани метформин снижает окисление СЖК, усиливая их ресертификацию и подавляя липолиз. Повышенная концентрация СЖК у больных СД 2 типа оказывает липотоксическое действие на уровне бета-клеток. В скелетных мышцах избыток СЖК подавляет активность пируватдегидрогеназы, а также нарушает транспорт и фосфорилирование глюкозы. Повышенная концентрация СЖК на уровне печени стимулирует ранние этапы глюконеогенеза. Лечение метформином сопровождается уменьшением концентрации триглицеридов на 10–20% и, как следствие, снижением печеночного синтеза и повышением клиренса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Снижение поступления СЖК к печени, синтеза триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину сопровождается уменьшением отложения жира

Подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, поэтому первоочередной задачей терапии является снижение и поддержание нормальной массы тела. Во многих случаях на фоне приема метформина у тучных пациентов с СД 2 типа отмечается снижение массы тела или отсутствие ее увеличения.



в этом органе. Кроме того, уменьшение концентрации и окисления СЖК способствует улучшению профиля действия эндогенного инсулина, что можно наблюдать у больных СД 2 типа на фоне лечения метформином. Снижая уровень СЖК, метформин улучшает не только чувствительность тканей к инсулину, но и секрецию инсулина, а также характеризуется протективными эффектами в отношении липо- и глюкозотоксичности. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уменьшает концентрацию хиломикрон и их остатков в постпрандиальный период. Многие из этих эффектов метформина обусловлены уменьшением ИР.

Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является одной из основных целей терапии СД 2 типа. Наряду с хорошо известным гипогликемическим действием метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. Первым крупным исследованием, подтвердившим кардиопротективную эффективность метформина у больных СД 2 типа, явилось Британское проспективное многоцентровое рандомизированное исследование (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) [23]. Его результаты показали, что применение метформина, в отличие от лечения препаратами сульфонилмочевин, достоверно снижает риск сосудистых осложнений на 40%.

В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах метформина, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [7, 13, 20]. Недавние исследования показали улучше-

ние процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1), ингибирующего тканевой активатор плазминогена [24]. Кроме того, метформин имеет и непрямой механизм снижения уровня ИАП-1. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира.

Важно отметить, что *in vitro* метформин оказывает антиатеросклеротическое действие на ранних стадиях развития атеросклероза, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды [22]. Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможение процессов неоангиогенеза, восстановлении функции пейсмейкерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность [7, 13]. На фоне терапии метформином повышается транспорт глюкозы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также в мышце сердца. Кроме того, метформин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [24].

Таким образом, метформин не только оказывает гипогликемизирующее действие, но и влияет на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеющиеся у большинства больных СД 2 типа.

Риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует

Получены свидетельства о значимой роли метформина в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов.

продукцию инсулина бета-клетками [7, 25]. Идеальный пациент для инициации терапии метформином – это больной СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением и нормальной функцией почек (концентрация креатинина крови < 132 ммоль/л у мужчин и < 123 ммоль/л у женщин).

В клинической практике эффективной терапевтической схемой также является комбинация метформина и инсулина, которая значительно повышает чувствительность к инсулину без риска увеличения массы тела. Кроме того, добавление метформина к инсулинотерапии сопровождается снижением суточной дозы инсулина на 17–30% и риска гипогликемий. Метформин комбинируют с препаратами инсулинов короткого (сверхкороткого), средней продолжительности действия, а также с готовыми смесями инсулина.

Метформин остается препаратом первой линии для лечения пациентов с СД 2 типа даже в случае снижения функции почек. Так, при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 60–30 мл/мин/1,73м² доза метформина должна быть снижена в 2 раза; отмена препарата требуется при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м² [26]. При лечении пациентов с хронической болезнью почек метформина рассчитывают в зависимости от стадии заболевания, отмена препарата требуется



Таблица. Расчет дозы метформина при лечении пациентов с СД и хронической болезнью почек

Стадия хронической болезни почек	СКФ, мл/мин/1,73м ²	Доза метформина
I	90	2500 мг в день
II	60–89	1000 мг 2 раза в день
III	45–59	500 мг 2 раза в день
	30–44	500 мг в день
IV–V	< 30	0

при СКФ < 30 мл/мин/1,73м² (таблица).

Эффективность и безопасность применения метформина изучали в когортном исследовании, основанном на данных Регистра пациентов с сахарным диабетом Швеции, которое проводилось с июля 2004 г. по декабрь 2010 г. В нем участвовали 51 675 больных СД с разным состоянием функции почек, средний период наблюдения составил 3,9 года [27]. В результате было показано, что терапия метформином, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, у пациентов с СКФ 45–60 мл/мин/1,73м² сопровождалась меньшим риском развития ацидоза/тяжелых инфекций (скорректированный относительный риск (ОР) составил 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,97) и смерти от любых причин (ОР = 0,87; 95% ДИ 0,77–0,99). У пациентов с СКФ 30–45 мл/мин/1,73м² не отмечено повышения риска

смерти от любых причин, ацидоза/тяжелых инфекций или сердечно-сосудистых заболеваний. Преимущества метформина превалировали над возможными рисками.

Помимо этого доказано, что сердечная недостаточность не является противопоказанием к назначению метформина пациентам с СД 2 типа. Напротив, метформин снижает частоту новых случаев сердечной недостаточности и даже повышает выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью [28]. Предметом дальнейшего изучения остается вопрос о том, сохраняется ли в дальнейшем преимущество в выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью при длительном применении метформина и кому терапия метформином принесет максимальную пользу. В одном из исследований было продемонстрировано, что применение метформина пациентами с СД 2 типа и сердечной недостаточностью сопровождалось

снижением смертности от любых причин на протяжении 2,8 года наблюдения [29]. Вот один из возможных механизмов такого эффекта: предполагается, что активация АМФК (5'АМФ-зависимая протеинкиназа) приводит к образованию оксида азота. Это сопровождается улучшением функции эндотелия и поддержанием фракции выброса левого желудочка, уменьшением дилатации левого желудочка и снижением апоптоза. Увеличение числа белков – переносчиков глюкозы GLUT 1 и GLUT 4 способствует повышению поглощения глюкозы, в том числе сердечной мышцей. Восстановление окисления глюкозы улучшает энергообеспечение миокарда и подавляет перекисное окисление СЖК, что в конечном счете приводит к уменьшению фиброза [28].

Недавно большой интерес ученых, в том числе онкологов, вызвал ретроспективный анализ, выявивший антиканцерогенный эффект метформина. Результаты эпидемиологических ретроспективных исследований свидетельствуют о возможной связи между приемом метформина и снижением риска развития злокачественных опухолей. Полученные данные должны инициировать проведение рандомизированных контролируемых исследований с тем, чтобы подтвердить или опровергнуть это свойство метформина [30].

Литература

1. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Медпрактика, 2000. 104 с.
2. Betteridge D.J. Lipid-lowering trials in diabetes // Curr. Opin. Lipidol. 2001. Vol. 12. № 6. P. 619–623.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
4. Hayden J.M., Reaven P.D. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors // Curr. Opin. Lipidol. 2000. Vol. 11. № 5. P. 519–528.
5. James R.W. Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents // Curr. Opin. Lipidol. 2001. Vol. 12. № 4. P. 425–431.
6. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Высокоselectивный ингибитор ДПП-4 – саксаглиптин – серьезный прорыв в терапии диабета 2 типа // Медицинский совет. 2011. № 7–8. С. 28–33.
7. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 713–718.
8. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Метформин эффективно влияет на все компоненты метаболического синдрома. В чем секрет? // Болезни сердца и сосудов. 2007. № 2. С. 31–35.
9. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. 2004. Т. 3. № 1 (13). С. 36–40.
10. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin

эндокринология



ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

Уникальная¹ форма метформина замедленного высвобождения

Однократный приём – оптимальный контроль сахарного диабета 2 типа



- ▶ Удобство применения – 1 раз в сутки^{2, 5}
- ▶ Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина³
- ▶ Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток⁴
- ▶ Оригинальный препарат метформина



Входит в Перечень
ЖНВЛП*

Сокращённая информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж[®] Лонг.

Регистрационный номер: ЛСР-002098/10 от 16.03.10, ЛП-000509 от 01.03.11. Торговое название: Глюкофаж[®] Лонг. Международное непатентованное название: метформин. Таблетки пролонгированного действия 500, 750 мг. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у больных с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, диабетический кетоацидоз, прекома, кома, нарушение функции почек; острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация, лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии, серьёзные хирургические операции и травмы, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; применение в течение не менее 48 часов до и после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; беременность, период грудного вскармливания; лактоацидоз, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. Побочное действие: возможно нарушение вкуса, лактоацидоз, желудочно-кишечные нарушения. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, во время ужина (1 раз в день). Начальная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Через каждые 10–15 дней дозу увеличивают до максимальной суточной дозы. Максимальная суточная доза – 3 таблетки Глюкофаж[®] Лонг по 750 мг 1 раз в день или 4 таблетки по 500 мг 1 раз в день во время ужина. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet 2005; 44(7): 721–729. 3. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 565–72. 4. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 28–39. 5. Инструкция по применению.

* Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.». Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com/ru, www.glucophage.ru. Дата выхода рекламы: октябрь 2013 г.



- use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.
11. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 20 декабря 2006 года // <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/507/89/PDF/N0650789.pdf?OpenElement>
 12. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
 13. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.
 14. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an Update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
 15. Jones G.C., Macklin J.P., Alexander W.D. Contraindications to the use of metformin // BMJ. 2003. Vol. 326. P. 4–5.
 16. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44. № 7. P. 721–729.
 17. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 7. P. 2074–2081.
 18. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain // Biochem. J. 2000. Vol. 348. Pt. 3. P. 607–614.
 19. Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // Diabetes. 2001. Vol. 49. № 5. P. 735–740.
 20. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin // Diabetes Care. 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.
 21. Шубина А.Т., Карнов Ю.А. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 19. С. 1097–1101.
 22. Matthaei S., Hamann A., Klein H.H. et al. Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // Diabetes. 1999. Vol. 40. № 7. P. 850–857.
 23. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 24. Najeed S.A., Khan I.A., Molnar J., Somberg J.C. Differential of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K⁺ channel effect // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. № 10. P. 1103–1106.
 25. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. № 4. P. 621–629.
 26. Bonnet F., Gauthier E., Gin H. et al. Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function // Diabetes Metab. 2011. Vol. 37. Suppl. 2. P. S1–S25.
 27. Ekstrom N., Schiuler L., Svensson A.-M. et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register // BMJ Open. 2012. Vol. 2: e001076. doi:10.1136.
 28. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and heart failure: never say never again // Expert Opin. Pharmacother. 2012. Vol. 13. № 1. P. 1–8.
 29. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of Type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 6. P. 1213–1218.
 30. Andujar-Plata P., Pi-Sunyer X., Laferere B. Metformin effects revisited // Diabet. Res. Clin. Pract. 2012. Vol. 95. № 1. P. 1–9.

New dimensions of metformin – first-choice agent for diabetes management

A.M. Mkrtyumyan

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrtyumyan, vagrshot@mail.ru

According to international guidelines, metformin is a first-choice oral hypoglycemic agent for the treatment of type 2 diabetes and the most popular drug in any treatment stage. Despite long-term clinical experience with metformin, mechanisms of its action are still not fully understood. Using the example of extended release metformin (Glucophage® Long) the author communicates present-day ideas of metformin mechanisms paying particular attention to its metabolic and hemodynamic effects.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, metformin

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на второе полугодие 2013 года

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

11
сентября

Ежегодная конференция «**Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины**»

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

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

25
сентября

Ежегодная конференция «**Депрессии. Клиника, возрастной аспект, терапия**»

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Ученый секретарь: профессор **Т.П. Ключник**, руководитель лаборатории молекулярной биохимии, ученый секретарь ученого совета ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)

9
октября

Ежегодная конференция «**Актуальные проблемы женского здоровья: заболевания, ассоциированные с менструальным циклом**»

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

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

6
ноября

Ежегодная конференция «**Рациональная анти тромботическая и антикоагулянтная терапия в кардиологии**»

Руководители: профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; профессор **Л.О. Минушкина**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)

13
ноября

Ежегодная конференция «**Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей**»

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

Ученый секретарь: **А.С. Васильев**, к.м.н., доцент, кафедра неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Место проведения: ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ (Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28)

26
ноября

Ежегодная конференция «**Рациональные подходы к ведению больных с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей**»

Руководители: профессор **А.И. Синопальников**, заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России; профессор **А.Ю. Овчинников**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФПДО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; профессор **Р.С. Козлов**, директор НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, президент МАКМАХ

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

16–17
декабря

Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «**Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире**»

Президенты конференции: **И.И. Дедов**, **И.А. Егорова**

Президиум конференции: **А.М. Мкртумян**, **Е.Л. Насонов**, **Л.М. Печатников**, **Л.Э. Слуцкий**, **М.В. Шестакова**, **О.О. Янушкевич**

Место проведения: Event Холл «ИнфоПространство» (Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4)

Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам

Организационная поддержка:

Информационно-выставочная компания **ООО «МедЗнания»**

Тел.: +7(495) 614-40-61, 614-43-63, e-mail: medicinet@mail.ru

Подробная информация о конференции на www.medq.ru



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
кафедра госпитальной
терапии № 1

Некоторые аспекты гемодинамики и артериальной ригидности у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом

Е.С. Бычина, Л.А. Панченкова, Е.А. Трошина, М.О. Шелковникова

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Бычина, bychina@list.ru

Недостаточное содержание тиреоидных гормонов в организме приводит к нарушению метаболических процессов, способствуя развитию диффузно-дистрофических изменений в миокарде. Целью проведенного исследования было оценить гемодинамические и сосудистые показатели у больных артериальной гипертонией (АГ), ассоциированной с метаболическим синдромом (МС) и субклиническим гипотиреозом (СГ). В исследование было включено 98 пациентов, разделенных на три группы: 35 больных АГ, 35 больных АГ, ассоциированной с МС, и 28 больных АГ, ассоциированной с МС и СГ. Всем пациентам исследовали состояние сердечно-сосудистой системы методом объемной компрессионной осциллометрии. Результаты показали, что СГ ассоциируется с увеличением артериальной жесткости, а у больных АГ, ассоциированной с МС и СГ, гипер- и гипокинетический типы гемодинамики встречаются одинаково часто.

Ключевые слова: *типы гемодинамики, артериальная жесткость, артериальная гипертония, метаболический синдром, субклинический гипотиреоз*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения в России, составляя 55% в структуре общей смертности. Большую роль в развитии сердечно-сосудистых событий играет артериальная гипертония (АГ), в последнее время ставшая предметом всестороннего научного исследования.

АГ нередко сочетается с ожирением, вследствие которого формируется метаболический синдром (МС). Согласно современным представлениям, общим патофизиологическим и патогенетическим механизмом МС является первичная инсулинорезистентность (ИР) и сопутствующая системная гиперинсулинемия. С одной стороны, гиперинсулинемия является

компенсаторной, то есть необходима для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, а с другой – она способствует возникновению метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию сахарного диабета (СД) 2 типа, ишемической болезни сердца и других проявлений атеросклероза [1]. Клиническая значимость отдельных составляющих МС заключается в том, что при сочетании этих компонентов их выраженность усиливается, ускоряется развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых изменений.

В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к вопросам сочетанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии. Это обусловлено ростом распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), а также тем, что были уточнены механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему [2–4]. Недостаточное содержание тиреоидных гормонов в организме приводит к нарушению метаболических процессов, способствующих развитию диффузно-дистрофических изменений в миокарде.



Наиболее часто у пациентов с гипотиреозом отмечаются повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [5], диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка [6, 7], снижение систолической функции сердца [8] и повышение сосудистой жесткости [9–12]. Появление высокочувствительных методов гормональной диагностики позволило сформировать понятие субклинических форм дисфункции ЩЖ. Однако данные литературы о влиянии субклинического гипотиреоза (СГ) на сердечно-сосудистую систему неоднозначны [13].

Целью настоящего исследования было оценить гемодинамические и сосудистые показатели у больных АГ, ассоциированной с МС и СГ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Дорожной клинической больницы им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД» (г. Москва). Обследовано 98 пациентов, распределенных в 3 группы: в первую группу было включено 35 больных АГ (средний возраст $51,4 \pm 1$ год), во вторую – 35 пациентов с АГ, ассоциированной с МС (средний возраст $48,6 \pm 1,1$ года), в третью – 28 больных АГ, ассоциированной с МС и СГ (средний возраст $51,2 \pm 1,5$ года). Контрольную группу составили 30 пациентов без клинических проявлений ССЗ (средний возраст $47,6 \pm 1,7$ года). Характеристика групп представлена в табл. 1.

Всем больным проведено исследование состояния сердечно-сосудистой системы методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) на аппарате АПКО-8-РИЦ-М («Восточно-Европейский центр инновационных технологий», Россия). Принципиальным отличием объемной компрессионной осциллограммы от обычных осциллограмм, используемых в современных регистраторах (мониторах) артериального давления (АД), является то, что в ней сохранен весь спектр частот, формирующих пульсовую кривую и, что особенно важно, ее диастолическую часть [13]. В ходе

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Первая группа, АГ (n = 35)	Вторая группа, АГ + МС (n = 35)	Третья группа, АГ + МС + СГ (n = 28)
Возраст, годы	$47,6 \pm 1,7$	$51,4 \pm 1,0$	$48,6 \pm 1,1$	$51,2 \pm 1,5$
Индекс массы тела, кг/м ²	$24,4 \pm 0,6$	$26,4 \pm 0,3^*$	$37,2 \pm 1,2^{*,\#}$	$33,2 \pm 0,8^{*,\dagger,\ddagger}$
Окружность талии, см	$80,0 \pm 1,9$	$85,9 \pm 1,2^*$	$112,4 \pm 2,7^{*,\#}$	$102,8 \pm 1,7^{*,\dagger,\ddagger}$
ТТГ, мкМЕ/мл	$1,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,3^{*,\dagger,\ddagger}$
Количество мужчин	16	26	19	10
Количество женщин	14	9	16	18

ТТГ – тиреотропный гормон, * – достоверность различий с показателями контрольной группы,

– достоверность различий между показателями первой и второй групп, † – достоверность различий между показателями первой и третьей групп, ‡ – достоверность различий между показателями второй и третьей групп.

исследования анализировали показатели АД (систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (АДср) и пульсовое (АДп)), показатели сердечной деятельности (частота сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем сердца (МОС), сердечный индекс, ударный объем крови (УОК), ударный индекс), сосудистые показатели (диаметр плечевой артерии, линейная скорость кровотока (ЛСК), скорость пульсовой волны (СПВ), ОПСС, степень проходимости сосудов – соотношение фактического и рабочего удельного периферического сосудистого сопротивления (УПССф/УПССр)). Кроме того, оценивали частоту встречаемости гемодинамических типов по совокупности двух критериев – сердечного индекса и ОПСС [15].

Статистическую обработку данных проводили, используя программу Statistica 6.0 (“StatSoft Inc”, США). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных преобладали лица с третьей степенью АГ – 53 (54,1%) больных. Причиной на-

рушения функции ЩЖ у 17 (60,7%) пациентов был аутоиммунный тиреоидит, у 7 (25%) – нетоксический узловой зоб, у 1 (3,6%) – диффузный зоб, у 2 (7,1%) – диффузно-узловой зоб, у 1 (3,6%) пациентки СГ развился вследствие хирургического лечения заболевания ЩЖ. Исследование АД методом ОКО выявило достоверно большие показатели САД, ДАД, АДср в рамках нормального повышенного АД в основных группах по сравнению с контрольной (табл. 2). Это обстоятельство объясняется тем, что все пациенты получали гипотензивную терапию, и на момент включения в исследование АГ у них была взята под контроль.

Анализ параметров сердечной деятельности показал достоверное увеличение средних значений МОС и УОК в группах больных АГ, ассоциированной с МС, и пациентов с АГ, ассоциированной с МС и СГ, по сравнению с контрольной группой: $5,6 \pm 0,2$ и $5,3 \pm 0,2$ против $4,6 \pm 0,1$ л/мин и $82,7 \pm 4,2$ и $80,5 \pm 4,4$ против $68,4 \pm 2,8$ мл соответственно. Названные показатели также были достоверно выше у больных АГ, ассоциированной

Таблица 2. Показатели АД среди обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Первая группа, АГ (n = 35)	Вторая группа, АГ + МС (n = 35)	Третья группа, АГ + МС + СГ (n = 28)
САД, мм рт. ст.	$119,9 \pm 1,6$	$130,5 \pm 2,8^*$	$136,9 \pm 2,2^*$	$131,6 \pm 3,4^*$
ДАД, мм рт. ст.	$75,2 \pm 1,4$	$83,4 \pm 2,0^*$	$86,0 \pm 1,7^*$	$83,4 \pm 2,2^*$
АДср, мм рт. ст.	$97,5 \pm 1,3$	$106,9 \pm 2,3^*$	$111,4 \pm 1,8^*$	$107,5 \pm 2,7^*$
АДп, мм рт. ст.	$44,7 \pm 1,5$	$47,2 \pm 1,5$	$50,9 \pm 1,7^*$	$48,2 \pm 1,9$

* – достоверность различий с показателями контрольной группы.



Таблица 3. Параметры сердечной деятельности у обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Первая группа, АГ (n = 35)	Вторая группа, АГ + МС (n = 35)	Третья группа, АГ + МС + СГ (n = 28)
ЧСС в минуту	69,1 ± 1,7	72,4 ± 2,2	70,7 ± 2,1	68,5 ± 2,4
МОС, л/мин	4,6 ± 0,1	4,9 ± 0,2	5,6 ± 0,2*,#	5,3 ± 0,2*
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,5 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,7 ± 0,1
УОК, мл	68,4 ± 2,8	71,1 ± 3,1	82,7 ± 4,2*,#	80,5 ± 4,4*
Ударный индекс, мл/м ²	37,5 ± 1,5	38,7 ± 1,8	38,5 ± 2,0	40,7 ± 2,2

* – достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы, # – достоверность различий между показателями первой и второй групп.

с МС, по сравнению с пациентами первой группы: 5,6 ± 0,2 против 4,9 ± 0,2 л/мин соответственно и 82,7 ± 4,2 против 71,1 ± 3,1 мл соответственно (табл. 3). У больных АГ, ассоциированной с МС, абдоминальное ожирение было более выраженным, чем у пациентов других групп, в том числе у лиц с СГ, что подтверждается показателями индекса массы тела и окружности талии (см. табл. 1). В свою очередь, количество висцеральной жировой ткани является клиническим маркером ИР, в условиях которой происходит активация симпатической нервной системы. По-видимому, именно этот механизм объясняет изменения гемодинамики у пациентов с МС, полученные в работе. Ожидаемых значимых гемодинамических сдвигов в виде повышения ОПСС и снижения сердечного выброса у больных с СГ по сравнению

с другими пациентами нами не получено. Возможно, это связано с тем, что гиподисфункция ЩЖ была слабо выражена. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что наличие минимальной тиреоидной недостаточности не оказывает влияния на данные параметры гемодинамики в состоянии покоя.

По результатам исследования было выявлено, что типы гемодинамики у обследованных распределились практически в равных долях, в значительной степени преобладал гипокинетический тип (38,8% пациентов). Детальный анализ показал, что в группах больных АГ, ассоциированной с МС, и пациентов с АГ, ассоциированной с МС и СГ, гипер- и гипокинетические типы гемодинамики встречаются в равной степени, в отличие от группы больных АГ, где преобладает гипокинетический тип. Важно отме-

тить, что эукинетический тип гемодинамики встречался значительно реже в группах больных АГ, ассоциированной с МС, и больных АГ, ассоциированной с МС и СГ, в отличие от группы пациентов с АГ: 28,6 и 25 против 34,3% соответственно (табл. 4). Можно сделать вывод о том, что индивидуальная оценка типов гемодинамики у пациентов позволит объективизировать выбор лечебной тактики и оценить ее эффективность. Полученные данные выявили достоверное увеличение ЛСК в группах больных АГ, ассоциированной с МС, и больных АГ, ассоциированной с МС и СГ, по сравнению с контрольной группой (0,46 ± 0,01 и 0,44 ± 0,01 против 0,39 ± 0,01 м/с соответственно), а у пациентов с АГ, ассоциированной с МС, еще и по сравнению с больными АГ (0,46 ± 0,01 против 0,41 ± 0,01 м/с соответственно). Кроме того, установлено достоверное увеличение показателя УПССф/УПССр в первой, второй и третьей группах исследования по сравнению с группой контроля: 103,8 ± 2,4, 107,8 ± 1,9, 104,3 ± 2,9 и 95,9 ± 2,2% соответственно. Наиболее заметные изменения сосудистых показателей были выявлены по параметру СПВ, его увеличение отмечено в первой, второй и третьей группах исследования по сравнению с контрольной группой: 6,99 ± 0,12, 7,1 ± 0,1, 7,35 ± 0,15 и 6,4 ± 0,1 м/с соответственно (табл. 5). В работе удалось также установить достоверное увеличение показателя СПВ у лиц с длительностью АГ более 10 лет в группе больных АГ, ассоциированной с МС и СГ, по сравнению с группой пациентов с АГ, ассоциированной с МС: 7,6 ± 0,2 против 6,5 ± 0,3 м/с соответственно. Отмечено, что показатель СПВ был также достоверно выше у лиц с окружностью талии более 95 см в группе пациентов с АГ, ассоциированной с МС и СГ, по сравнению с группой больных АГ, ассоциированной с МС: 7,5 ± 0,1 против 7,0 ± 0,2 м/с соответственно. Необходимо отметить, что показатель СПВ, отражающий артериальную ригидность, является незави-

Таблица 4. Распределение типов гемодинамики у обследованных

Тип гемодинамики	Контрольная группа (n = 30)	Первая группа, АГ (n = 35)	Вторая группа, АГ + МС (n = 35)	Третья группа, АГ + МС + СГ (n = 28)
Эукинетический	9 (30%)	12 (34,3%)	10 (28,6%)	7 (25%)
Гиперкинетический	7 (23,3%)	8 (22,8%)	13 (37,1%)	10 (35,7%)
Гипокинетический	14 (46,7%)	15 (42,9%)	12 (34,3%)	11 (39,3%)

Таблица 5. Показатели состояния сосудистой системы среди обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Первая группа (n = 35)	Вторая группа (n = 35)	Третья группа (n = 28)
Диаметр плечевой артерии, см	0,392 ± 0,003	0,410 ± 0,004*	0,41 ± 0,01*	0,41 ± 0,05*
ЛСК, м/с	0,39 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,46 ± 0,01*,#	0,44 ± 0,01*
СПВ, м/с	6,4 ± 0,1	6,99 ± 0,12 *	7,1 ± 0,1*	7,35 ± 0,15*
ОПСС, дин·с×см ^{-5*}	1509,2 ± 39,8	1538,5 ± 40,9	1434,3 ± 55,5	1449,7 ± 36,2
УПССф/УПССр, %	95,9 ± 2,2	103,8 ± 2,4*	107,8 ± 1,9*	104,3 ± 2,9*

* – достоверность различий с показателями контрольной группы, # – достоверность различий между показателями первой и второй групп.



Уральский федеральный округ
Полномочный представитель
Президента России



Правительство
Свердловской
области



Законодательное
собрание
Свердловской области



Уральский медицинский Форум «Здоровая семья – здоровая Россия»

Екатеринбург
ЦМТЕ, Куйбышева, 44
7-8 ноября 2013 года

Информационная
поддержка:



Фармацевтический **МЕДИЦИНСКИЙ**
ВЕСТИНИК **ВЕСТИНИК**

Фотопартнер:



Группа компаний «ММ Форум» — организатор
крупномасштабных мероприятий в сфере
здравоохранения на Урале
ул. Радищева, 6А, ОД Суворов, офис 21112,
тел. 272-30-26 (27, 28)
E-mail: med@ymama.ru
www.2mforum.ru



симым предиктором ишемической болезни сердца и инсультов.

Заключение

Анализируя полученные данные, можно заключить, что в условиях начальной гиподисфункции ЩЖ на фоне предшествующей АГ происходит ускоренное прогрессирование атеросклеротических изменений. Дополнительный вклад в этот процесс вносят длительность АГ и вы-

раженность основного критерия МС – абдоминального ожирения.

Результаты исследования позволяют нам сделать следующие выводы:

- ✓ У больных АГ, ассоциированной с МС и СГ, гиперкинетический и гипокинетический типы гемодинамики встречаются одинаково часто.
- ✓ СГ ассоциируется с увеличением показателей ригидности сосудистой стенки.

✓ Артериальная жесткость зависит от тиреоидного статуса, выраженности абдоминального ожирения и длительности АГ.

✓ Неинвазивное исследование состояния сосудов и гемодинамики у больных АГ методом ОКО может успешно использоваться для оценки состояния сосудистого русла на доклинической стадии развития атеросклероза. ☼

Литература

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 56–61.
2. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. № 7. P. 501–509.
3. Levei G., Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism // Am. J. Med. 1990. Vol. 88. № 6. P. 642–646.
4. Dillmann W.H. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart // Am. J. Med. 1990. Vol. 88. № 6. P. 626–630.
5. Faber J., Petersen L., Wiinberg N. et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism // Thyroid. 2002. Vol. 12. № 4. P. 319–324.
6. Angeja B.J., Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure // Circulation. 2003. Vol. 107. № 5. P. 659–663.
7. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 11. P. 904–914.
8. Vitale G., Galderisi M., Lupoli G. A. et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. № 9. P. 4350–4355.
9. Dagne A.G., Lekakis J.P., Papaioannou T.G. et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism // Int. J. Cardiol. 2005. Vol. 103. № 1. P. 1–6.
10. Tian L., Gao C., Lia J., Zhang X. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism // Eur. J. Intern. Med. 2010. Vol. 21. № 3. P. 560–563.
11. Obuobie K., Smith J., Evans L.M. et al. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. № 10. P. 4662–4666.
12. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D. et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 6. P. 2126–2132.
13. Arem R., Rokey R., Kiefe C. et al. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy // Thyroid. 1996. Vol. 6. № 5. P. 397–402.
14. Дегтярев В.А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения у населения методом объемной компрессионной осциллометрии // Российские медицинские вести. 2003. № 4. С. 18–28.
15. Скибицкий В.В., Пыхалова Н.Е., Фендрикова А.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза // Проблемы женского здоровья. 2011. Т. 6. № 2. С. 10–15.

Assessment of hemodynamic parameters and arterial stiffness in patients with arterial hypertension associated with metabolic syndrome and subclinical hypothyroidism

Ye.S. Bychina, L.A. Panchenkova, Ye.A. Troshina, M.O. Shelkovnikova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov' of the Ministry of Health of Russia, Advanced Internal Medicine Department No.1

Contact person: Yekaterina Sergeyevna Bychina, bychina@list.ru

Hypothyroidism results in disruption of metabolic processes promoting diffuse degenerative changes of myocardium. The study was aimed at evaluation of hemodynamic and vascular parameters in patients with arterial hypertension (AH) associated with metabolic syndrome (MS) and subclinical hypothyroidism (SH). 98 patients were divided into 3 groups: 35 patients had isolated AH, 35 patients had AH and MS, and 28 patients had combination of AH, MS and SH. In all patients, vascular system was studied using volume compression oscillometry. The results of the study demonstrated that SH was associated with increased arterial stiffness. In patients with combination of AH, MS and SH, hyperkinetic and hypokinetic hemodynamic types were similarly prevalent.

Key words: hemodynamic types, arterial stiffness, arterial hypertension, metabolic syndrome, subclinical hypothyroidism



Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в работе XI Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2014», который пройдет с 27 февраля по 1 марта 2014 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим вас связаться с официальным сервис-агентом конгресса и выставки ООО «МедЭкспо» по телефонам:

+7 495 722 9685 / +7 985 774 4929 / assistant@cardiostim.ru / Контактное лицо: **Мажарова Анастасия**

Научная тематика конгресса:

- Нарушения ритма сердца (общие вопросы)
- Методы функциональной диагностики
- Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования
- Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы)
- Катетерная абляция
- Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма
- Медикаментозное лечение аритмий
- Аритмии сердца у детей
- Хирургия сердца
- Диспластическое сердце
- Нейрокардиогенные обмороки
- Сердце при стрессовых воздействиях
- Эндovasкулярная хирургия
- Организация аритмологической службы
- Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация
- Экспериментальные исследования
- Электроника в медицине
- Сестринское дело в аритмологии, кардиологии

Адрес организационного комитета: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ № 31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. +7 812 235 2416 / cardiostim@cardiostim.ru

27.02. - 01.03.2014

«КАРДИОСТИМ» XI Международный конгресс по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга



Влияние глибенкламида, таурина и их совместного применения на основные показатели углеводного обмена

В.В. Наумов

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Наумов, vovochka1@yandex.ru

Терапия сахарного диабета 2 типа является одной из важнейших проблем современной медицины. Экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о важной роли аминокислоты таурина в физиологии и патофизиологии углеводного обмена, создали предпосылки для более широкого его внедрения в практику лечения. Однако в литературе нет достоверных сведений о характере влияния этого вещества и созданного на его основе отечественного препарата Дибикор® на показатели метаболизма глюкозы при монотерапии, а также о взаимодействии его с пероральными сахароснижающими средствами.

В настоящем исследовании сравнивали эффекты таурина и глибенкламида при однократном приеме и курсовой 2- и 4-недельной терапии. Показано, что комбинированная терапия глибенкламидом и таурином в течение 1 месяца более эффективно снижает базальную и постпрандиальную гликемию и глюкозурию, чем монотерапия каждым из этих препаратов.

Ключевые слова: глибенкламид, гликемия, глюкозурия, секреция инсулина, таурин, сахарный диабет

Введение

Сахарный диабет 2 типа представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, и высокой инвалидизацией [1].

Большая социальная значимость СД 2 типа состоит в том, что его течение осложняется сосудистыми заболеваниями, в числе которых микроангиопатии (ретино- и нефропатия) и макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей). Продолжительность жизни у больных СД на 7–10 лет мень-

ше, чем у лиц без диабета [2, 3]. Основные причины смерти больных СД 2 типа – ишемическая болезнь сердца (50%), инсульт (15%), хроническая почечная недостаточность (8%) [2, 4].

Терапия СД является одной из важнейших проблем в клинической фармакологии. Проблема комплексного лечения СД актуальна, так как практически на всех стадиях болезни для компенсации углеводного обмена трудно обойтись монотерапией. При этом в последние годы существенно повысились требования к критериям компенсации СД 2 типа [5], а активную сахароснижающую терапию рекомендуется начинать на ранних стадиях (всем больным, у которых гликемия превышает норму) [6].

В то же время применяемые для лечения СД 2 типа пероральные препараты (бигуаниды, глитазоны) имеют большое количество противопоказаний и сами могут вызывать серьезные побочные эффекты. С середины 1970-х гг. обсуждается вопрос о повышении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие приема производных сульфонилмочевины (ПСМ), но данные до сих пор достаточно противоречивы. Таким образом, вырисовываются две основные проблемы:



- увеличение количества поздних осложнений СД 2 типа, необходимость их ранней профилактики, а при возникновении – своевременного лечения;
- сведение к минимуму побочных эффектов проводимой терапии.

Исходя из вышесказанного, для оценки терапевтической эффективности пероральных гипогликемизирующих веществ используют три основных критерия: гипо- или нормогликемизирующая активность, предупреждение дегенеративных ангиопатических осложнений, безопасность применения [7]. Особую актуальность приобретает создание новых пероральных гипогликемических средств, обладающих вышеперечисленными признаками [8, 9].

Накопленные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о важной роли аминокислоты таурина в физиологии и патофизиологии углеводного обмена, создали предпосылки для более широкого внедрения таурина в практику лечения СД 2 типа [10, 11]. Однако в литературе нет достоверных сведений о характере влияния этого вещества и созданного на его основе отечественного препарата Дибикор® при монотерапии на показатели метаболизма глюкозы и жирового обмена, реологические свойства крови у больных СД, а также о взаимодействии его с другими пероральными сахароснижающими средствами.

Все вышесказанное послужило предпосылкой к проведению настоящего исследования.

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета в дизайне открытого простого рандомизированного исследования в параллельных группах.

Исследование являлось клинико-инструментальным и проводилось на базе терапевтического отделения областной клинической больницы ст. Волгоград-1 ФГУП «Приволжская железная дорога МПС России» и эндокриноло-

гического отделения (областной диабетологический центр) Волгоградской областной клинической больницы № 3.

Цель исследования – повысить эффективность лечения пациентов, страдающих СД 2 типа, с помощью препарата таурина, предварительно изучив его фармакодинамику.

Материалы и методы

Для данной работы были обследованы и в дальнейшем пролечены 125 испытуемых, в том числе 20 практически здоровых лиц без нарушений углеводного обмена и 105 больных СД 2 типа, у 64 из которых СД 2 типа выявлен впервые. Исследованием было охвачено 49 мужчин и 56 женщин с СД 2 типа в возрасте от 37 до 76 лет включительно (в среднем $58,2 \pm 10,3$ года), средний индекс массы тела (ИМТ) составил $29,8 \pm 4,9$ кг/м². Диагноз был установлен на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных, согласно классификации и диагностическим критериям СД и других нарушений углеводного обмена, опубликованным ВОЗ в 1999 г. [12]. Исследуемые и контрольная группы находились на амбулаторном и стационарном лечении.

Все пациенты в течение как минимум двух месяцев, предшествующих исследованию, не получали пероральных сахароснижающих препаратов, находясь на диетотерапии.

Из исследования были исключены пациенты, находившиеся в состоянии кетоацидоза; применявшие регулярно нестероидные противовоспалительные средства (кроме мазей); нуждающиеся в назначении инсулина по клиническим показаниям; имевшие повышенную чувствительность к какой-либо из применяемых нами групп препаратов, а также следующие сопутствующие заболевания и нарушения:

- сердечную недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA (New-York Heart Association –

Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)), тяжелую или злокачественную артериальную гипертонию (артериальное давление $> 180/114$ мм рт. ст.);

- хроническую почечную недостаточность (уровень креатинина сыворотки > 130 мкмоль/л);
- онкологические заболевания;
- ожирение тяжелой степени (ИМТ > 45 кг/м²);
- острое инфекционное заболевание или обострение хронического;
- психические заболевания (или недееспособность);
- зависимость от алкоголя или наркотиков;
- иные клинически значимые заболевания внутренних органов в стадии обострения, которые могли значимо повлиять на оценку исследуемых параметров.

Обязательным условием включения больных в исследование являлось добровольное согласие на его проведение.

Из исследования исключались пациенты при гликемии натощак $> 16,5$ ммоль/л или выше исходного уровня; возникновении побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от проводимого им лечения. Больные 1-й группы получали традиционную монотерапию СД 2 типа пероральным сахароснижающим ПСМ – микронизированной формой глибенкламида (Манинил® 1,75, “Berlin-Chemie AG/Menarini Group” (Германия)); 2-й – таурин (Дибикор®, «ПИК-ФАРМА» (Россия)) в монотерапии, а 3-й – комплексную терапию (Дибикор® в сочетании с Манинилом 1,75). Четвертую (контрольную) группу составили практически здоровые лица, получавшие Дибикор®. Характеристика групп исследования дана в таблице.

На этапе курсовой терапии (4 недели) дозировку таурина определяли на основании результатов, полученных при исследовании препарата М.Ю. Фроловым [13], И.М. Кахновским и соавт. [14].

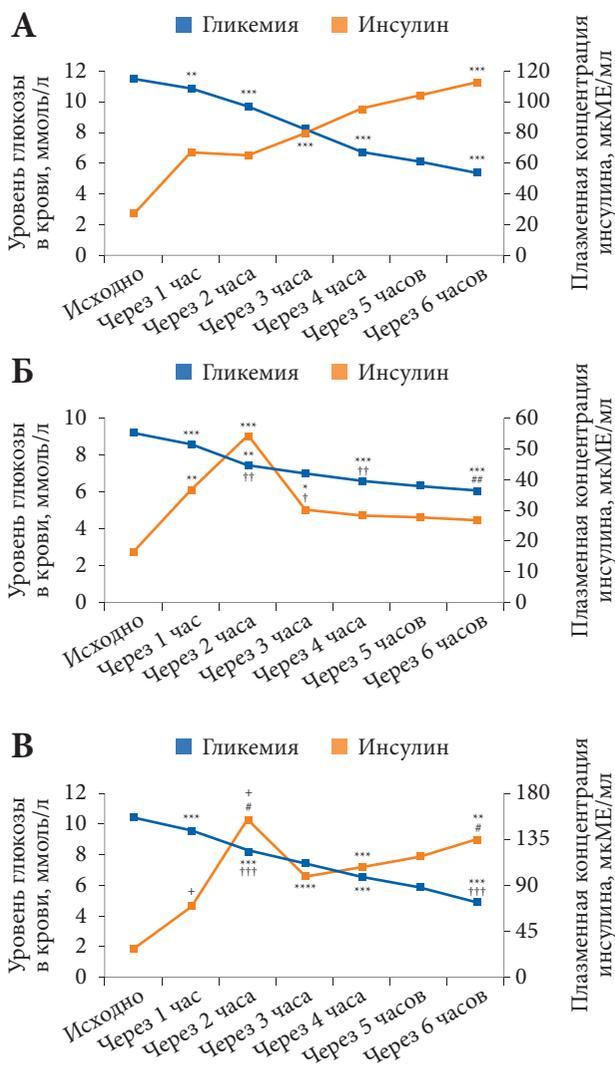
эндокринология



Таблица. Характеристика групп исследования

Группа	Проводимая терапия	Количество пациентов	Пол		Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²
			М	Ж		
1-я	Глибенкламид	50	24	26	58,1 ± 10,4	29,7 ± 5,0
2-я	Таурин	19	9	10	60,5 ± 12,5	27,0 ± 4,9
3-я	Таурин + глибенкламид	36	16	20	56,9 ± 9,2	30,7 ± 4,9
4-я (контрольная)	Таурин	20	11	9	51,8 ± 13,9	27,2 ± 4,3

М – мужчины, Ж – женщины.



Достоверность различий между показателем после терапии и исходным: + – $p < 0,2$, ++ – $p < 0,1$, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,01$, **** – $p < 0,001$; достоверность различий по сравнению с предыдущими данными: # – $p < 0,2$, ## – $p < 0,1$, † – $p < 0,05$, †† – $p < 0,02$, ††† – $p < 0,01$.

Рис. 1. Влияние однократного приема глибенкламида (А), таурина (Б) и сочетания глибенкламида с таурином (В) на уровень глюкозы в капиллярной крови и плазменную концентрацию инсулина у лиц с СД 2 типа

Начальная доза составила 1,0 г/сут. В случае недостижения целевых значений гликемии в течение 2 недель суточную дозу удваивали.

Дозировку глибенкламида определяли исходя из общепринятых рекомендаций по лечению СД 2 типа [6]. Начальная доза составляла 3,5 мг/сут. При недостижении целевых значений гликемии в течение 2 недель суточную дозу удваивали, а при достижении – уменьшали вдвое.

При комбинированной терапии глибенкламидом и таурином начальная суточная доза глибенкламида составила 3,5 мг, а таурина – 1,0 г. При недостижении целевых значений гликемии в течение 2 недель суточную дозу глибенкламида удваивали, а при достижении – уменьшали вдвое. Суточная доза таурина оставалась постоянной на протяжении всего курса терапии.

В группе практически здоровых лиц суточная доза таурина оставалась постоянной на протяжении всего курса терапии и составляла 1,0 г. Основной задачей данного этапа нашей работы было оценить эффективность проводимой терапии в отношении нормализации углеводного обмена и доказать целесообразность включения таурина в схемы лечения больных СД 2 типа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере IBM PC/AT 486 с использованием пакетов программ BioStat и Excel, для каждого признака вычислялись среднее и среднее квадратическое отклонение. Достоверность

различий между группами определялась с использованием критерия Вилкоксона – Уитни – Манна или Т-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с помощью корреляционных матриц в статистическом пакете Statistica 6.0.

Различия между исследуемыми группами считались достоверными при $p < 0,05$, в то время как при $0,1 \leq p < 0,2$ изменения характеризовались как тенденция, а при $0,05 \leq p < 0,1$ – как выраженная тенденция.

Пероральный тест на толерантность к глюкозе

В течение 3 суток перед пробой обследуемые получали по 150–200 г/сут углеводов. Пробу проводили утром натощак. Последний прием пищи допускался не позже, чем за 10 часов до начала пробы, но общая продолжительность голодания не должна была превышать 16 часов. Пациентам давали глюкозу перорально в виде раствора, доза для взрослых: 75 г на 250–300 мл воды. Концентрацию глюкозы в крови измеряли перед приемом глюкозы и спустя 2 часа после него.

У обследованных иногда отмечались тошнота, рвота, головокружение, сердцебиение. Считается, что одномоментный прием большого количества глюкозы вызывает перегрузку бета-клеток и может провоцировать развитие СД 2 типа у лиц из группы риска. Данные, подтверждающие это мнение, в литературе отсутствуют. Однако многие эндокринологи с осторожностью назначают пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) детям и подросткам и стараются, чтобы интервал между повторными пробами был не менее месяца.

Учитывая, что у больных СД 2 типа уровень глюкозы, как правило, не восстанавливается до исходного спустя 2 часа после нагрузки глюкозой при проведении ПТТГ, мы определяли уровень гликемии также через 4 и 6 часов. Параллельно определяли уровень инсулина сыворотки крови натощак



и через 1, 2, 3 и 6 часов после нагрузки глюкозой.

Острый фармакологический тест

При проведении острого фармакологического теста оценивали изменение уровня гликемии и инсулина сыворотки крови перед началом теста, а также на протяжении 6 часов после приема препарата. За основу острого фармакологического теста взята методика нагрузки сульфаниламидными препаратами, принятыми внутрь [15]. Проба проводится с целью установить возможность успешного применения сульфаниламидных препаратов для лечения СД 2 типа.

Больной СД 2 типа принимал натощак суточную дозу любого ПСМ. До приема и в течение 5 часов после этого каждые 1/2–1 час исследовали уровень сахара в крови. Если гликемия понижалась на 30% по отношению к исходному уровню, то чувствительность к ПСМ трактовали как хорошую. При инсулинорезистентных формах гликемия в конце пробы превышала 6,6 ммоль/л. Считается, что терапевтический эффект можно получить в тех случаях, когда во время исследования сахар в крови больных снижается до уровня менее 6,6 ммоль/л.

Уровень глюкозы в крови определялся в лабораторных условиях унифицированным глюкозооксидазным методом с использованием анализатора «Экзан-Г». Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммунологическим методом с помощью набора Enzymun-Test® Insulin (“Boehringer Mannheim”, Германия).

Специфичность метода: возможны перекрестные реакции с человеческим проинсулином (40%), С-пептидом (0%), бычьим инсулином (35%), свиным инсулином (85%). Нормальным является уровень инсулина натощак в диапазоне от 3 до 17 мкМЕ/мл.

Тошаковый и постпрандиальный уровень глюкозы крови, а также выраженность глюкозурии определяли исходно и контролировали через 2 и 4 недели терапии.

Результаты исследования и обсуждение

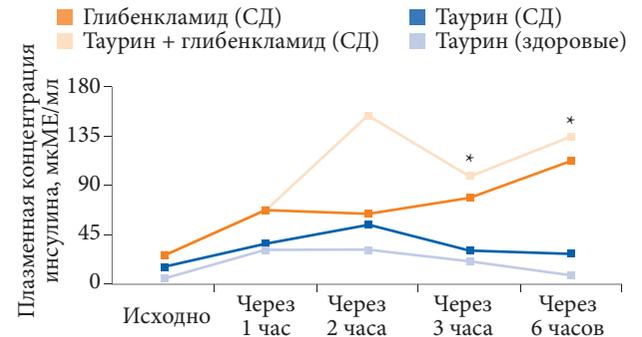
Влияние глибенкламида, таурина и их совместного применения на основные показатели углеводного обмена при однократном пероральном приеме

После однократного приема глибенкламида у больных СД 2 типа (n = 9) уровень сахара крови достоверно снижался: через 1 час – на 4,9 ± 4,4% (p = 0,01), через 2 часа – на 14,9 ± 6,0% (p < 0,01), через 4 часа – на 39,4 ± 7,4% (p < 0,01) и через 6 часов – на 52 ± 7,4% от исходного (p < 0,01) (рис. 1, А). После приема глибенкламида у пациентов с СД 2 типа (n = 4) наблюдался рост плазменной концентрации инсулина от исходной 28,1 ± 8,6 мкМЕ/мл до 67,0 ± 33,4 мкМЕ/мл через 1 час, 64,8 ± 41,5 мкМЕ/мл через 2 часа (различия недостоверны), 79,3 ± 8,5 мкМЕ/мл через 3 часа (p < 0,01) с достижением максимальных значений (112,33 ± 24,66 мкМЕ/мл) через 6 часов, что достоверно превышало как исходный уровень инсулина, так и этот показатель через 3 часа после приема препарата (p < 0,05) (рис. 1, А). Таким образом, прием глибенкламида сопровождается длительной гиперинсулинемией, что в клинических условиях может приводить к явным или скрытым гипогликемическим состояниям.

После однократного приема таурина у больных СД 2 типа (n = 12) снижение уровня глюкозы крови от исходного соответственно составило через 1 час 8,48 ± 12,62%, через 2 часа – 21,3 ± 13,2%, через 4 часа – 29,6 ± 9,45%, через 6 часов – 33,9 ± 7,3% (во всех случаях p < 0,005) (рис. 1, Б). Однако различие в снижении уровня глюкозы крови между 4-м и 6-м часом после приема препарата не было статистически достоверно (p = 0,075). Прием таурина пациентами с СД 2 типа (n = 10) стимулировал секрецию инсулина умеренно, уже через 1 час содержание инсулина в крови было достоверно выше исходного 16,6 ± 13,5 мкМЕ/мл и составляло 36,6 ± 21,8 мкМЕ/мл (p < 0,05), максимальный уровень (54,19 ± 28,36 мкМЕ/мл) дости-

гался через 2 часа (p < 0,01), а затем постепенно снижался. К 3-му часу уровень инсулина составил 30,2 ± 15,9 мкМЕ/мл, что было достоверно ниже аналогичного показателя через 2 часа после приема препарата (p < 0,05), а к 6-му часу достигал 27,08 ± 16,99 мкМЕ/мл (рис. 1, Б).

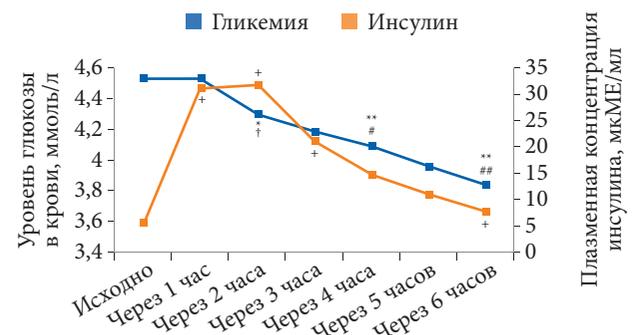
Однократный прием одновременно глибенкламида и таурина у части больных СД 2 типа (n = 10) сопровождался снижением уровня гликемии от исходного на 7,85 ± 7,7, 21,6 ± 10,5, 38,1 ± 6,8 и 51,7 ± 8,6% соответственно (во всех случаях p < 0,01) через те же временные интервалы (рис. 1, В). У некоторых пациентов (n = 3) действие



Дозировка: Манинил® 1,75 2 таблетки; Дибикор® 0,25 г 4 таблетки; Манинил® 1,75 2 таблетки + Дибикор® 0,25 г 4 таблетки.

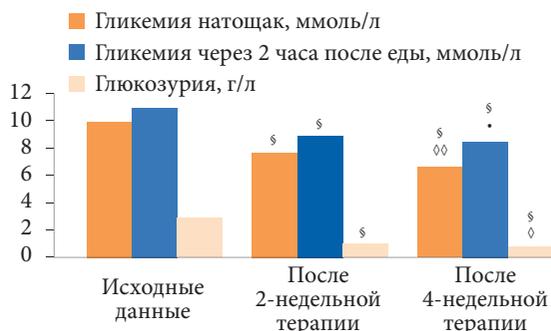
* – достоверность различий между показателем после терапии и исходным p < 0,001.

Рис. 2. Влияние глибенкламида и таурина на уровень инсулина крови в ходе острой фармакологической пробы



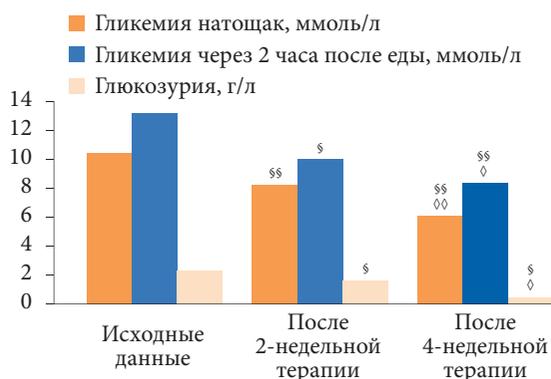
Достоверность различий между показателем после терапии и исходным: + – p < 0,2, ++ – p < 0,1, * – p < 0,05, ** – p < 0,02; достоверность различий по сравнению с предыдущими данными: # – p < 0,2; ## – p < 0,1, † – p < 0,05.

Рис. 3. Влияние однократного приема таурина в дозе 1,0 г (4 таблетки Дибикора 0,25 г) на уровень глюкозы в капиллярной крови и плазменную концентрацию инсулина у здоровых лиц



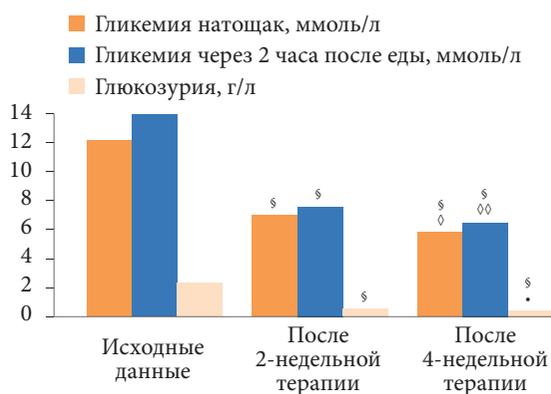
§ – достоверность различий между показателем после 4 недель терапии и исходным $p < 0,001$; достоверность различий между показателями после 4 и 2 недель терапии: • – $p < 0,1$, ◊ – $p < 0,01$, ◊◊ – $p < 0,001$.

Рис. 4. Влияние монотерапии глибенкламидом на показатели углеводного обмена у лиц с СД 2 типа



Достоверность различий между показателем после 4 недель терапии и исходным: § – $p < 0,01$, §§ – $p < 0,001$; достоверность различий между показателями после 4 и 2 недель терапии: ◊ – $p < 0,001$, ◊◊ – $p < 0,01$.

Рис. 5. Влияние монотерапии таурином на показатели углеводного обмена у лиц с СД 2 типа



§ – достоверность различий между показателем после 4 недель терапии и исходным $p < 0,001$; достоверность различий между показателями после 4 и 2 недель терапии: • – $p < 0,2$, ◊ – $p < 0,05$, ◊◊ – $p < 0,01$.

Рис. 6. Влияние комбинированной терапии глибенкламидом и таурином на показатели углеводного обмена у лиц с СД 2 типа

глибенкламида и таурина на секрецию инсулина суммировалось: уже через 1 час после их приема уровень инсулина был выше исходного ($27,75 \pm 12,7$ мкМЕ/мл) и составлял $68,3 \pm 30,7$ мкМЕ/мл ($p = 0,1$), максимальный уровень $153,74 \pm 43,91$ мкМЕ/мл достигался через 2 часа ($p = 0,1$), затем несколько снижался до $98,83 \pm 15,90$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$), после чего вновь увеличивался к 6-му часу до $134,76 \pm 9,15$ мкМЕ/мл ($p < 0,02$) (рис. 1, В). Проведенный дисперсионный анализ показал, что достоверные различия между группами наблюдались к 4-му и 6-му часу. Более выраженное снижение гликемии к этому времени отмечалось в группе пациентов, получающих глибенкламид или глибенкламид в сочетании с таурином, хотя сначала (через 1 час) тенденция к снижению гликемии была более выражена в группах больных, получивших таурин и таурин в сочетании с глибенкламидом. Полученные результаты можно объяснить, сравнив влияние препаратов на уровень инсулина в крови после их перорального применения (рис. 2).

По данным дисперсионного анализа, достоверные различия между группами наблюдались уже через 2 часа после приема препаратов ($p < 0,005$), наибольшее стимулирующее действие на секрецию инсулина оказывал совместный прием глибенкламида и таурина, наименьшее – одного таурина; через 3 и 6 часов различия были еще больше выражены ($p < 0,001$). Ни в одном случае у больных СД 2 типа эпизодов гипогликемии не зафиксировано.

Прием таурина лицами без СД ($n = 8$) сопровождался снижением уровня гликемии через 1, 2, 4 и 6 часов на 0,16% ($p > 0,2$), 4,8% ($p < 0,05$), 9,47% ($p < 0,02$), 14,98% ($p < 0,02$) соответственно (рис. 3). Сахароснижающий эффект и в этом случае может быть объяснен стимулирующим влиянием таурина на секрецию инсулина. Уровень инсулина натощак у здоровых лиц ($n = 3$) составлял $19,4 \pm 2,4$ мкМЕ/мл, после приема

таурина повышался через 1 час до $30,9 \pm 26,3$ мкМЕ/мл, через 2 часа – до $31,9 \pm 23,2$ мкМЕ/мл, после чего несколько снижался к 3-му часу до $21,2 \pm 14,2$ мкМЕ/мл и $7,9 \pm 3,7$ мкМЕ/мл к 6-му часу (во всех случаях $p = 0,1$) (рис. 3). Эпизодов гипогликемии не зафиксировано. При однократном приеме здоровыми добровольцами ($n = 5$) двух таблеток глибенкламида 1,75 мг снижались уровня сахара крови отмечалось через 1 час – на 18,9%, через 2 часа – на 39,7% (максимальное), что в двух случаях сопровождалось субъективными и клиническими признаками легкой гипогликемии. К 4-му и 6-му часу уровень сахара крови был ниже исходного на 26,2 и 25,3% соответственно (во всех случаях $p < 0,001$).

Влияние глибенкламида, таурина и их совместного применения на основные показатели углеводного обмена при курсовой терапии

В 1-й группе больных, получавших глибенкламид, средние показатели гликемии натощак снизились по сравнению с исходными на 27,2% ($p < 0,0001$) через 2 недели лечения. При продолжении приема препарата в последующие 2 недели наблюдалось дальнейшее снижение данного показателя на 13,4% ($p < 0,001$), или на 36,9% ($p < 0,0001$) от исходного. Уровень постпрандиальной гликемии снизился через 2 недели на 25,0% ($p < 0,0001$) от исходного. Наблюдалась выраженная тенденция к снижению данного показателя и при продолжении терапии. В последующие 2 недели он снизился на 5,6% ($p = 0,053$), или на 29,2% ($p < 0,0001$) от исходных цифр. Уровень сахара в моче снизился от исходного за первые 2 недели на 72,5% ($p < 0,001$) и на 78,1% ($p < 0,0001$) за весь период наблюдения (рис. 4).

Во 2-й группе больных, получавших таурин, средние показатели гликемии натощак снизились по сравнению с исходными на 24,9% ($p < 0,001$) через 2 недели после начала лечения. При продолжении приема препарата наблюдалось дальнейшее снижение данного показателя на 18,7% ($p < 0,001$)



в последующие 2 недели, или на 38,9% ($p < 0,001$) от исходных цифр. Уровень постпрандиальной гликемии снизился через 2 недели на 26,7% ($p < 0,01$) от исходного. Наблюдалось снижение данного показателя и при продолжении терапии. В последующие 2 недели он снизился на 9,6% ($p < 0,01$), или на 33,7% ($p < 0,0001$) от исходных цифр. Уровень сахара в моче снизился от исходного за первые 2 недели на 41,8% ($p < 0,01$) и на 84,0% ($p < 0,0001$) за весь период наблюдения (рис. 5).

В 3-й группе пациентов, получавших глибенкламид вместе с таурином, средние уровни гликемии натощак снизились по сравнению с исходными на 40,9% ($p < 0,0001$) через 2 недели после начала лечения. При продолжении приема препарата наблюдалось дальнейшее снижение данного показателя на 14,5% ($p < 0,05$) в последующие 2 недели, или на 49,5% ($p < 0,0001$) от исходного. Уровень постпрандиальной гликемии снизился через 2 недели на 39,1% ($p < 0,0001$) от исходного. Наблюдалось снижение данного показателя и при продолжении терапии: в последующие 2 недели он снизился на 15,1% ($p < 0,05$), или на 48,3% ($p < 0,0001$) от исходных цифр. Уровень сахара в моче снизился от исходного за первые 2 недели на 91,5% ($p < 0,001$) и на 97,8% ($p < 0,0001$) за весь период наблюдения (рис. 6).

Таким образом, курсовое лечение больных СД 2 типа глибенкламидом, таурином или комбинацией этих препаратов сопровождалось снижением тощаковой, постпрандиальной гликемии и глюкозурии. По данным дисперсионного анализа, через 2 недели терапии наибольшее снижение гликемии натощак отмечалось в группе больных СД 2 типа, принимавших глибенкламид в сочетании с таурином ($p < 0,05$). В этой же группе наблюдалась тенденция к более выраженному снижению глюкозурии ($p = 0,068$). Различия в снижении постпрандиальной гликемии от вида терапии было недостоверно ($p = 0,22$).

Через 4 недели у пациентов с СД 2 типа, принимавших глибенкламид в сочетании с таурином, наблюдалось наибольшее снижение как тощаковой ($p < 0,01$), так и постпрандиальной гликемии ($p < 0,05$). И в этой же группе отмечалось наибольшее уменьшение глюкозурии ($p < 0,05$).

Сравнительный эффект монотерапии и сочетанной терапии показан на рис. 7.

Данные свидетельствуют о том, что на начальном этапе лечения больных СД 2 типа таурин не уступает по влиянию на углеводный обмен одному из самых распространенных сахароснижающих препаратов – глибенкламиду. Сочетанное применение глибенкламида и таурина способствует более выраженной компенсации болезни.

У здоровых добровольцев длительный прием таурина (4 недели) тоже сопровождался улучшением показателей углеводного обмена. Через 2 недели после начала лечения наблюдалась тенденция к снижению как тощаковой гликемии – на 3,1% ($p = 0,14$), так и постпрандиальной – на 1,5% ($p = 0,07$). Через 4 недели данные показатели снизились на 4,2% ($p < 0,05$) и 4,1% ($p = 0,07$) соответственно (рис. 8). Учитывая отсутствие в литературе данных о механизмах положительного влияния монотерапии таурином на углеводный обмен при длительной (4 недели и более) терапии, мы исследовали динамику уровня гликемии и инсулинемии после пероральной нагрузки глюкозой в группе больных СД 2 типа до лечения и через 4 недели монотерапии таурином.

По окончании курсовой терапии, хотя средние уровни инсулина в крови через 1/2, 1, 2, 4 и 6 часов после нагрузки глюкозой и были несколько выше, чем до лечения, но данные изменения не были статистически достоверны ($p > 0,2$). В то же время уровни сахара крови как натощак, так и через 1/2, 1, 2, 4 и 6 часов после нагрузки глюкозой были ниже, чем до лечения, на 24,2% ($p < 0,01$), 13,6% ($p < 0,02$), 16,8% ($p < 0,05$), 23,9% ($p < 0,02$),

13,8% ($p < 0,02$) и 21,9% ($p < 0,02$) соответственно (рис. 9), что свидетельствует об уменьшении инсулинорезистентности. Косвенным подтверждением этого утверждения служит и тенденция к уменьшению в данной группе индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resis-

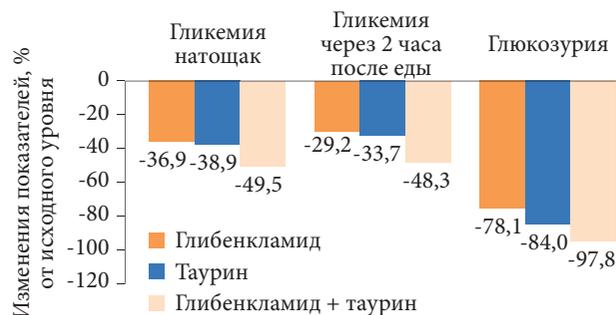
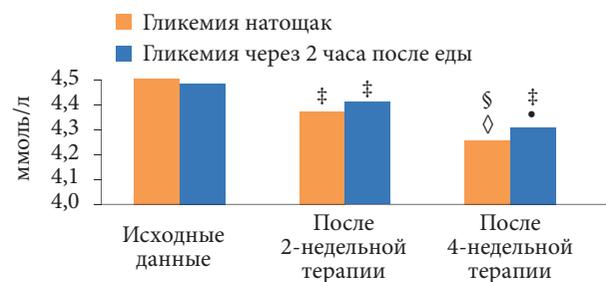
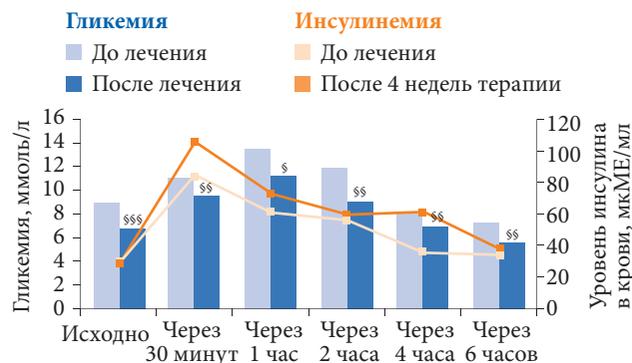


Рис. 7. Сравнительное действие 4-недельной терапии у пациентов с СД (в % к исходным значениям до лечения)



Достоверность различий между показателем после 4 недель терапии и исходным: ‡ – $p < 0,2$, § – $p < 0,05$; достоверность различий между показателями после 4 и 2 недель терапии: • – $p < 0,2$, ◊ – $p < 0,05$.

Рис. 8. Влияние монотерапии таурином на показатели углеводного обмена у здоровых лиц



Достоверность различий между показателем после 4 недель терапии и исходным: § – $p < 0,05$, §§ – $p < 0,02$, §§§ – $p < 0,01$.

Рис. 9. Влияние монотерапии таурином на уровень глюкозы в капиллярной крови и плазменную концентрацию инсулина у лиц с СД 2 типа в ходе ПТТГ до и после лечения



tance – Гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину) с $11,4 \pm 5,7$ до $7,1 \pm 4,9\%$ ($p = 0,1$).

Заключение

Изучив влияние таурина, глибенкламида и их сочетания на углеводный обмен, мы установили, что:

1) таурин при однократном приеме оказывает сахароснижающее действие за счет стимуляции бета-клеток, не сопровождающееся

длительной гиперинсулинемией и риском гипогликемии;

2) после однократного приема сахароснижающее действие глибенкламида сопровождается длительной гиперинсулинемией и у больных СД 2 типа начинается позднее, чем у здоровых лиц;

3) применение глибенкламида потенциально опасно в отношении развития гипогликемии;

4) 4-недельная терапия таурином сопровождается снижением гликемии натощак, постпранди-

альной гликемии и глюкозурии, сопоставимым с таковым при лечении глибенкламидом;

5) длительная (4 недели и более) терапия таурином способствует уменьшению инсулинорезистентности;

6) комбинированная терапия глибенкламидом и таурином в течение 1 месяца более эффективно снижает базальную и постпрандиальную гликемию и глюкозурию, чем монотерапия каждым из этих препаратов. ☼

Литература

1. Аметов А.С. Терапевтические задачи и возможности их реализации при сахарном диабете типа 2 // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 9. С. 484–486.
2. Gu K., Cowie C.C., Harris M.I. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993 // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 7. P. 1138–1145.
3. Roman S.H., Harris M.I. Management of diabetes mellitus from a public health perspective // Endocrin. Metabol. Clinics. 1997. Vol. 26. P. 443–460.
4. Сахарный диабет: доклад комитета экспертов ВОЗ. М., 1987. 68 с.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» (Методические рекомендации). М.: Медиа Сфера, 2002. 88 с.
6. Древаль А.В., Мисникова И.В., Зайчикова О.С. Микроинсулинизирующий манинил как препарат первого выбора при неэффективности диетотерапии ИНСД // Сахарный диабет. 1999. № 2. С. 35–36.
7. Друэн П. Клинические испытания и использование пероральных гипогликемизирующих веществ при диабете: Статья из Франции // Фармация. 1981. Т. 30. № 3. С. 54–55.
8. Ефимов А.С. Некоторые итоги и перспективы развития диабетологии // Проблемы эндокринологии. 1988. Т. 34. № 3. С. 8–14.
9. Панков Ю.А. Пептидные гормоны и современные вопросы биотехнологии // Проблемы эндокринологии. 1996. Т. 42. № 2. С. 3–8.
10. De la Puerta C., Arrieta F.J., Balsa J.A. Taurine and glucose metabolism: a review // Nutr. Hosp. 2010. Vol. 25. № 6. P. 910–919.
11. Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Роль таурина в эксперименте и в клинике сахарного диабета // Consilium medicum. Т. 15. № 4. С. 49–53.
12. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation: Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. 60 с.
13. Фролов М.Ю. Фармакодинамика антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов и таурина у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 1994. 19 с.
14. Кахновский И.М., Королева Т.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М. Таурин в лечении сахарного диабета // Клиническая фармакология и терапия. 1997. Т. 6. № 3. С. 57.
15. Цюхно З.И., Славнов В.Н., Панченко Н.И. и др. Функциональные методы исследования в эндокринологии. Киев: Здоровье, 1981. 240 с.

Effect of glibenclamide, taurine and combination on carbohydrate metabolism parameters

V.V. Naumov

State Health Care Institution 'Clinical Hospital N.4', Volgograd

Contact person: Vladimir Vladimirovich Naumov, vovochka1@yandex.ru

Treatment of diabetes is an important medical problem nowadays. Experimental and clinical studies have established the role of amino acid taurine in normal and impaired carbohydrate metabolism giving a rationale for the extensive use of taurine in clinical practice. However, only limited data is available concerning the effects of taurin and domestic taurin preparation Dibicor® on glucose metabolism and taurine interaction with oral hypoglycemic drugs.

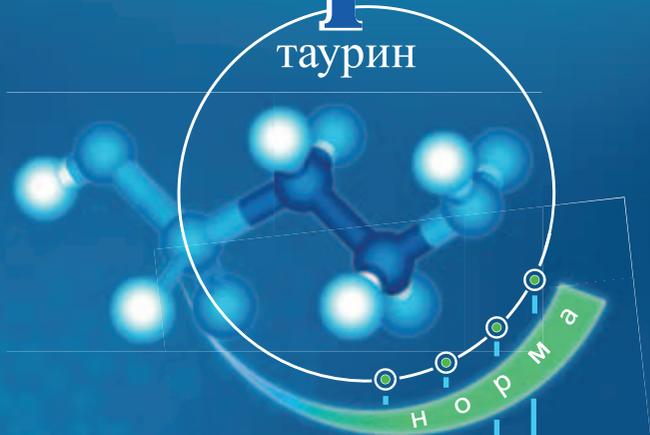
In this study, we compared effects of taurine and glibenclamide after single use and 2- or 4-week therapy. 1-month treatment with glibenclamide and taurine combination was more effective in reducing basal and postprandial glycemia and glucosuria than treatment with single components.

Key words: glibenclamide, glycemia, glucosuria, insulin secretion, taurine, diabetes mellitus

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- улучшает обменные процессы в печени
- снижает выраженность факторов риска ССЗ

Таурин включен в Национальные рекомендации
ВНОК "Кардиоваскулярная профилактика"

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

www.dibikor.ru





Самоконтроль гликемии – основа эффективного лечения сахарного диабета

А.Ю. Майоров, О.Г. Мельникова, Ю.И. Филиппов

Адрес для переписки: Александр Юрьевич Майоров, education@endocrincentr.ru

В статье освещаются основные вопросы самоконтроля гликемии (СКГ) при лечении сахарного диабета: терапевтические цели в зависимости от возраста больного, наличия тяжелых осложнений и риска гипогликемии; частота измерений уровня глюкозы крови при различных вариантах сахароснижающей терапии; значение СКГ для пациента и врача и другие. Описаны принципы действия фотометрических и электрохимических глюкометров и требования к их точности, принятые Международной организацией по стандартизации для систем СКГ в 2013 г. Перечислены причины ошибок при определении гликемии, такие как попадание на пальцы частиц глюкозы, нарушение установки кода тест-полосок, внешние условия, гематокрит, ацидоз, гиперлипидемия, повышенная или пониженная концентрация кислорода в крови, прием ряда лекарственных препаратов. Представлены структура и правила ведения дневника самоконтроля как основного способа хранения результатов СКГ. Приведены данные международных и российских исследований по оценке эффективности СКГ.

Ключевые слова: самоконтроль гликемии, сахарный диабет, глюкометр

Введение

Традиционными составляющими лечения сахарного диабета (СД) принято считать диету, таблетированные сахароснижающие препараты и инсулин. В последние де-

сятилетия получил развитие еще один полноправный компонент лечения – обучение больных [1, 2]. Самые подробные рекомендации, полученные от врача, не могут охватить все разнообразие жизнен-

ных ситуаций, поэтому успешное лечение многих хронических заболеваний, в том числе и СД, невозможно без активного, грамотного и самостоятельного проведения лечения самими больными в амбулаторных условиях. В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признала терапевтическое обучение методом лечения хронических заболеваний [3], и в настоящее время оно стало неотъемлемой частью организации диабетологической помощи. Во многом это оказалось возможным благодаря техническому прогрессу, в частности появлению доступных средств самоконтроля обмена веществ.

Самоконтроль в широком смысле предусматривает учет больными СД, прошедшими обучение, субъективных ощущений, уровня гликемии и других показателей, а также режима питания и физической активности с целью принятия самостоятельных терапевтических решений [4]. Более корректным представляется использовать термин «самоконтроль» лишь для



обозначения самоконтроля обмена веществ, то есть самостоятельного определения большими некоторыми показателями в крови или моче. Используя современные методы экспресс-анализа, больные самостоятельно могут оценить уровень гликемии с точностью, близкой к лабораторной. Поскольку эти показатели определяются в повседневных, привычных больному условиях, они имеют большую ценность для коррекции терапии, чем полученные в стационаре или поликлинике.

Основное условие профилактики и лечения поздних осложнений СД – стабильное поддержание близкого к норме уровня гликемии. Но лишь немногие больные способны чувствовать перепады гликемии от 4 до 13 ммоль/л, а именно в этих пределах чаще всего оказываются показатели пациента. Кроме того, длительно декомпенсированные больные (с постоянным высоким уровнем глюкозы в крови) адаптируются к гипергликемии и чувствуют себя удовлетворительно, а снижение гликемии до нормы воспринимают на первых этапах лечения как гипогликемию. Следовательно, полагаться на субъективные ощущения пациента для оценки состояния углеводного обмена нельзя. Высказывание одного из основоположников диабетологии Э. Джослина (США) о том, что инсулинотерапия – это потеря времени и средств, если больной не проводит самоконтроля, стало особенно актуальным после внедрения тест-полосок для экспресс-анализа гликемии. Согласно современным представлениям об эффективном лечении пациентов с СД, неотъемлемой частью всех программ обучения и длительного наблюдения является регулярный самоконтроль гликемии (СКГ). Получаемые пациентом показатели используются им для принятия самостоятельных решений в различных жизненных ситуациях (например, для коррекции дозы гипогликемизирующих препаратов в зависимости от характера питания, планирования двигательных нагрузок и т.д.) [5].

Таблица 1. Показатели контроля углеводного обмена* (алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c**)

Факторы риска	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилрой и/или ожидаемая продолжительность жизни < 5 лет
Отсутствие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Наличие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT (Diabetes Control and Complication Trial – Исследование по контролю сахарного диабета и его осложнений) до 6%.

Терапевтические цели при сахарном диабете

Никто не оспаривает утверждения о том, что содержание глюкозы в крови у больного СД должно быть максимально (насколько это возможно) приближено к норме, напротив, это основное условие профилактики и лечения осложнений СД. Но в то же время следует помнить о безопасном уровне гликемии. Именно поэтому индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого уровня гликемического контроля должны являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Недавно завершившиеся рандомизированные исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Исследование по контролю риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа) [6], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial – Действие при сахарном диабете и заболеваниях сосудов: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона MB) [7] и VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial – Исследование диабета у ветеранов вооруженных сил США) [8] убедительно продемонстрировали важность выбора индивидуальных целей гликемического контроля для каждого пациента в зависимости от возраста, длительности СД, наличия сердечно-сосудистых осложнений. Целевые показатели гликемического контроля для па-

циентов с СД отражены во многих документах, таких как стандарты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) [9], руководство Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) по лечению СД 2 типа [10], российские Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [11], последние фактически являются национальными стандартами диагностики и лечения СД. При создании отечественных Алгоритмов были предложены рекомендации по индивидуализации целей лечения по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) в зависимости от возраста, риска развития тяжелой гипогликемии, выраженности поздних сосудистых осложнений СД, а также от ожидаемой продолжительности жизни пациентов (табл. 1).

Величина HbA1c в качестве интегрального показателя ежедневных колебаний гликемии на протяжении последних 3 месяцев наиболее удобна для определения степени компенсации углеводного обмена у пациентов с СД. Определение HbA1c используется как своего рода оценка совместных усилий врача и больного, помогающая увидеть в динамике эффективность проводимого лечения. Получив результат, необходимо объяснить больному, какому среднему уровню глюкозы он соответствует (табл. 2) [11].

Однако не следует забывать о том, что за уровнем HbA1c стоят пока-



Таблица 2. Соответствие HbA1c среднесуточному уровню глюкозы плазмы крови за последние 3 месяца

HbA1c, %	Глюкоза плазмы, ммоль/л						
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Таблица 3. Соответствие целевых показателей пре- и постпрандиальной гликемии* целевому уровню HbA1c

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

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT до 6%.

Таблица 4. Показатели контроля углеводного обмена у беременных с СД

HbA1c, %*	Глюкоза плазмы натощак/ перед едой/перед сном/3 ч, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 1 час после еды, ммоль/л
≤ 6,0	< 5,1	< 7,0

*Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT до 6%.

затели препрандиальной (перед приемом пищи) и постпрандиальной (после приема пищи) гликемии. В связи с этим были рекомендованы индивидуальные целевые значения данных показателей, соответствующие целевому HbA1c (табл. 3) [5].

Согласно Алгоритмам, в связи с введением индивидуализированных целей лечения понятия «компенсация», «субкомпенсация», «декомпенсация» у взрослых пациентов не используются. При этом после формулировки диагноза необходимо указать целевой уровень гликемического контроля [11].

Цели лечения у беременных с любым типом СД более строгие (табл. 4) [11].

У детей и подростков в соответствии с Российским консенсусом

по терапии сахарного диабета у детей и подростков [12], рекомендациями ADA [9] и Международного общества по сахарному диабету у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD) [13] цели лечения зависят от возраста. При этом в российских рекомендациях остаются понятия «компенсация», «субкомпенсация» и «декомпенсация» (табл. 5) [11].

Оптимизация лечения с использованием показателя HbA1c требует понимания взаимосвязи между уровнем HbA1c, глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемией. Как показали L. Monnier и соавт. [14], основной вклад (~70%) в показатели HbA1c, превышающие 10,2%, вносит препрандиальная гипергликемия, а при HbA1c < 7,3% роль препран-

диальной гликемии не превышает 30%. Вклад пре- и постпрандиальной гликемии в итоговую величину HbA1c примерно равны при варьировании HbA1c в пределах от 7,3 до 8,4%. Таким образом, HbA1c может быть хорошим инструментом для формирования лечебной тактики в отношении наиболее первостепенных задач коррекции сахароснижающей терапии. Например, HbA1c > 8,4% указывает врачу на необходимость первоочередного влияния на препрандиальную гликемию, а HbA1c < 7,3% – на постпрандиальную.

Частота самоконтроля гликемии

Профилактика поздних микро- и макрососудистых осложнений СД возможна только при условии длительного поддержания оптимальных показателей гликемии (соответствующих индивидуальным целям лечения) [15]. В свою очередь, достижение индивидуальных целевых показателей гликемии возможно лишь путем адекватного СКГ со стороны пациента. При этом среди экспертов во всем мире до сих пор нет единого мнения о том, с какой частотой необходимо проводить СКГ у разных групп пациентов с СД [16]. Принято считать, что для больных СД 1 и 2 типа, получающих инсулинотерапию, достижение целей лечения прямо пропорционально зависит от частоты СКГ: чем чаще – тем лучше показатели гликемии. Так, в соответствии с Алгоритмами [11], пациентам с СД



1 типа без осложнений рекомендовано проводить СКГ не менее 4 раз в сутки, а пациентам с СД 2 типа – в зависимости от вида принимаемого лечения и степени компенсации углеводного обмена (табл. 6).

Дополнительное проведение СКГ рекомендуется в следующих случаях:

- острые заболевания, стресс;
- изменения в терапии;
- гипогликемия;
- беременность;
- ухудшение значений HbA1c;
- изменение образа жизни (необычное питание, физические нагрузки, путешествия, перемена часовых поясов и т.д.).

ISPAD дает следующие рекомендации по мониторингу показателей углеводного обмена [13]:

- пациентам, находящимся на интенсифицированной инсулинотерапии или на терапии с использованием инсулиновой помпы, рекомендуется проводить исследование гликемии от 4 до 6 раз в день;
- количество исследований может повышаться при подборе дозы инсулина у пациентов с декомпенсацией СД, при стрессах, интеркуррентных заболеваниях и физических нагрузках;
- определение кетонов в крови или моче должно проводиться при заболеваниях с лихорадкой и/или рвотой, при плохом самочувствии и уровне глюкозы плазмы >14 ммоль/л, особенно при помповой инсулинотерапии, полиурии, сонливости, болях в животе, одышке;
- частота проведения анализа на HbA1c зависит от местных условий и не должна быть реже 1 раза в год. В идеале у маленьких детей необходимо проводить исследование 4–6 раз в год, а у детей старшего возраста – 3–4 раза в год.

Значение самоконтроля гликемии

Контроль гликемии можно рассматривать с двух позиций: пациента и врача. Для пациентов цели СКГ (его смысл) различаются в за-

Таблица 5. Целевые показатели углеводного обмена у детей и подростков с СД 1 типа, индивидуализированные по возрасту

Возрастные группы	Степень компенсации углеводного обмена	Глюкоза плазмы перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л	Глюкоза плазмы перед сном/ночью, ммоль/л	HbA1c, %*
Дошкольники (0–6 лет)	Компенсация	5,5–9,0	7,0–12,0	6,0 – 11,0	< 8,5, но > 7,5
	Субкомпенсация	9,0–12,0	12,0–14,0	< 6,0 или > 11,0	8,5–9,5
	Декомпенсация	> 12,0	> 14,0	< 5,0 или > 13,0	> 9,5
Школьники (6–12 лет)	Компенсация	5,0–8,0	6,0–11,0	5,5–10,0	< 8,0
	Субкомпенсация	8,0–10,0	11,0–13,0	< 5,5 или > 10,0	8,0–9,0
	Декомпенсация	> 10,0	> 13,0	< 4,5 или > 12,0	> 9,0
Подростки (13–18 лет)	Компенсация	5,0–7,5	5,0–9,0	5,0–8,5	< 7,5
	Субкомпенсация	7,5–9,0	9,0–11,0	< 5,0 или > 8,5	7,5–9,0
	Декомпенсация	> 9,0	> 11,0	< 4,0 или > 10,0	> 9,0

* Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT до 6%.

висимости от типа заболевания и вида лечения.

Так, для больных СД 1 типа основная цель СКГ состоит в расчете дозы инсулина, способной не только «распределить по тканям» содержащуюся в предстоящей еде глюкозу, но и нормализовать гликемию в случае неудовлетворительного исходного показателя (для этого им рекомендовано проводить СКГ перед каждым приемом пищи). Существуют и другие цели, актуальные для пациентов с СД 1 типа в разных жизненных ситуациях:

- профилактика гипогликемии (рекомендовано дополнительно проводить СКГ перед физической нагрузкой и во время занятий, а также перед сном);
- профилактика гипергликемии (рекомендован более частый СКГ во время интеркуррентных заболеваний или травм, при сильном стрессе, в период беременности).

У пациентов с СД 2 типа цели СКГ (как и рекомендуемая частота измерений) зависят от вида получаемой терапии:

- при интенсифицированной базисно-болюсной инсулинотерапии цели проведения СКГ та-

Таблица 6. Частота самоконтроля гликемии

Тип СД, вид терапии	Частота самоконтроля
СД 1 типа	Не менее 4 раз ежедневно
СД 2 типа в дебюте заболевания или при декомпенсации	Ежедневно несколько раз
СД 2 типа, интенсифицированная инсулинотерапия	Не менее 4 раз ежедневно
СД 2 типа, пероральная сахароснижающая терапия и/или лечение агонистами рецепторов ГПП-1 и/или базальным инсулином	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю
СД 2 типа, лечение готовыми смесями инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю
СД 2 типа, диетотерапия	1 раз в неделю в разное время суток
СД любого типа во время беременности	Не менее 7 раз в сутки (перед едой и через 1 час после приема пищи, на ночь, при необходимости в 3 и 6 ч)

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1.

- кие же, как и для пациентов с СД 1 типа;
- при лечении диетой и физическими нагрузками, пероральны-



ми сахароснижающими препаратами, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) в виде моно- или комбинированной терапии, а также при сочетании с препаратами инсулина продленного действия основной задачей СКГ считают обеспечение пациента и врача доказательствами необходимости изменения лечения или сохранения прежней терапии. Для пациентов этой группы результаты СКГ, как правило, не являются поводом для принятия немедленных решений об изменении лечения, но именно они должны играть роль стимула для обращения к врачу с целью коррекции терапии.

Таким образом, частое проведение СКГ, безусловно, необходимо пациентам с СД, получающим интенсифицированную инсулинотерапию, независимо от типа заболевания как средство для принятия правильного сиюминутного решения в отношении дозы препарата. Правильность принятых решений, в свою очередь, зависит от качества обучения пациента. По результатам СКГ опытный врач может выявить и восполнить недостатки знаний больного об оптимальных способах поддержания целевых показателей гликемии в разных ситуациях.

Для врача результаты СКГ – основной источник информации для принятия решения о дальнейшем лечении СД или дополнительном обучении пациента. Результаты СКГ, проводимого регулярно по определенной схеме и представленные в удобном для понимания и интерпретации формате, позволяют понять индивидуальные закономерности изменения гликемии под действием различных факторов. Только путем анализа результатов СКГ возможно скорректировать сахароснижающую терапию, поведение пациента, его диету и другие аспекты жизни для длительного поддержания оптимальных показателей гликемии.

В 2007 г. IDF опубликовала Руководство по контролю постпран-

диальной гликемии [17], которое было обновлено в 2011 г. [18]. Целью Руководства является представление тех данных, которые характеризуют взаимосвязь между уровнем постпрандиальной гликемии и развитием осложнений СД; на их основании были разработаны рекомендации по правильному контролю показателей постпрандиальной гликемии при СД 1 и 2 типа. Согласно Руководству, СКГ в настоящее время является оптимальным методом оценки содержания глюкозы в плазме, уровень доказательности очень высокий. Однако для достижения целей гликемического контроля требуется обучение больных проведению СКГ, интерпретации полученных результатов и правильному составлению режима лечения. Более того, клиницисты должны обладать опытом интерпретации данных СКГ, назначать соответствующие препараты и осуществлять частое наблюдение в целях своевременной коррекции режима лечения, если это потребуется.

Технические вопросы самоконтроля гликемии

Особенности СКГ при помощи глюкометров

В настоящее время для быстрого определения гликемии применяют фотометрические и электрохимические приборы. Основными ферментами, используемыми в глюкометрах, являются глюкозооксидаза и глюкозодегидрогеназа. В фотометрических глюкометрах (Betachek, Accu-Chek Active) ферменты тест-полосок вступают в реакцию с глюкозой исследуемой крови, в результате чего пропорционально уровню гликемии меняется цвет тестовой зоны и с помощью спектрометра регистрируется изменение окраски. В других глюкометрах (OneTouch Ultra, OneTouch Ultra Easy, OneTouch Select, OneTouch Select Simple, OneTouch Verio Pro+, Contour TS, Accu-Chek Performa, Accu-Chek Performa Nano, IMEDC, Clever Chek, iCheck, Bionime, Сателлит Плюс, Сателлит Экс-

пресс) используются электрохимические методы. В большинстве электрохимических систем применяется технология амперометрии, то есть измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови.

Основными характеристиками работы глюкометров являются точность и воспроизводимость. Точность («правильность») прибора определяется как степень близости среднего значения, рассчитанного на основании серии результатов измерений, к принятому референсному показателю, полученному в лабораторных условиях. Показателем точности обычно является значение систематической погрешности. Соответственно, при высокой точности прибора каждое из измерений может не соответствовать референсному и разброс их может быть велик, однако среднее значение показателей максимально приближено к лабораторному. В свою очередь воспроизводимость – это степень близости друг к другу результатов измерений. В идеале значения, отражаемые прибором, должны быть и точными, и воспроизводимыми.

В 2003 г. Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO) предложила стандарт для систем мониторинга уровня глюкозы крови ISO 15197 [19]. В соответствии с этим стандартом 95% результатов гликемии должны находиться в диапазоне $\pm 0,83$ ммоль/л от результатов, полученных контрольным методом, при концентрации глюкозы крови $< 4,2$ ммоль/л и в диапазоне $\pm 20\%$ при уровне глюкозы крови $\geq 4,2$ ммоль/л. Подавляющее большинство представленных на рынке глюкометров отвечают этому требованию минимальной приемлемой точности. Однако стоит иметь в виду, что в 5% случаев регистрируемые прибором значения могут значительно выходить за обозначенные пределы, что крайне нежелательно в ситуациях, требующих частого



СКГ. В 2013 г. ISO выпустила обновленную версию стандарта ISO 15197 [20], в которую внесены следующие изменения:

- в области высоких значений глюкозы крови требования к точности системы стали более строгими, а именно: 95% полученных результатов должны укладываться в диапазон $\pm 15\%$ при концентрации глюкозы $\geq 5,55$ ммоль/л и в диапазон $\pm 0,83$ ммоль/л при концентрации глюкозы $< 5,55$ ммоль/л;
- впервые появились требования к гематокриту и интерферирующим веществам.

При оценке полученного показателя гликемии необходимо помнить, что на результат может влиять ряд факторов:

- содержание глюкозы в венозной, капиллярной и артериальной крови различно;
- концентрация глюкозы на 10–15% выше в плазме, чем в цельной крови, а подавляющее большинство глюкометров, представленных на российском рынке, откалиброваны по плазме. Именно поэтому врачам следует указывать целевые показатели по глюкозе плазмы и не заставлять пациентов пересчитывать значения на цельную кровь;
- попадание на пальцы частиц глюкозы (из фруктов, сока, меда или таблеток глюкозы, например, при купировании гипогликемии) приводит к ложно завышенному результату, в связи с чем перед проколом пальца необходимо вымыть руки;
- протираание пальца спиртовой салфеткой может повлиять на результат, поэтому лучше просто вымыть руки. Но если проводится дезинфекция кожи с помощью спирта (например, в медицинском учреждении), то перед проколом пальца необходимо дождаться, когда спирт испарится, или протереть палец сухой салфеткой;
- кодирование глюкометра под характеристики тест-полосок представляет определенную сложность. Значительное число

пациентов допускают ошибки в установке кода тест-полосок, что может приводить к погрешности измерений уровня глюкозы крови в сторону как завышения, так и занижения показателя (в пределах от -37 до $+29\%$) [21]. Следует отметить, что в настоящее время имеются глюкометры, не требующие установки кода (Contour TS, OneTouch Select Simple, Accu-Chek Mobile), или с заранее предусмотренным единым кодом 25 (OneTouch Select, OneTouch Ultra Easy);

- внешние условия – обычно приборы работают с приемлемой точностью на высоте до 3000 м над уровнем моря, при температуре 10–40 °С и влажности 10–90%;
- гематокрит – наиболее точно большинство тест-полосок работает при гематокрите в диапазоне 30–55% [22]. При низких значениях гематокрита (анемия, применение диализа) результаты завышаются, при высоких (полицитемия, выраженная дегидратация) – занижаются;
- ацидоз может приводить к ложно заниженным результатам измерения глюкозы крови, тогда как алкалоз завышает значения глюкозы крови на глюкометре [23]. Это очень важно при диабетическом кетоацидозе, в связи с чем он является ограничением для использования практически всех глюкометров, за исключением нового госпитального глюкометра OneTouch Verio Pro+;
- гиперлипидемия – высокие концентрации холестерина (> 18 ммоль/л) и триглицеридов (> 34 ммоль/л) могут привести к занижению уровня гликемии [22];
- концентрация кислорода в крови – при хронических obstructивных заболеваниях легких (при снижении насыщения крови кислородом) отмечается завышение показателей гликемии [24], а у пациентов, получающих оксигенотерапию, уровень глюкозы в крови может оказаться заниженным;

- прием лекарственных препаратов – известен ряд лекарственных препаратов, прием которых должен учитываться при анализе данных СКГ. Влияние этих препаратов может быть разным в зависимости от используемого фермента. К ним относятся: аскорбиновая кислота в концентрациях, значительно превышающих физиологические; ацетаминофен; леводопа [25]; лекарственные средства, содержащие другие углеводы (мальтоза, ксилоза, галактоза, икодекстрин), – растворы для перитонеального диализа, некоторые иммуноглобулины [26];
- истекший срок использования или неправильные условия хранения тест-полосок.

Стоимость аппаратов и тест-полосок для СКГ может показаться очень высокой. Однако необходимо признать, что достичь стабильной компенсации СД и проводить интенсивную инсулинотерапию возможно только при СКГ. В конечном итоге это позволит сократить затраты на госпитализацию больного и лечение осложнений, которые развиваются вследствие плохого контроля заболевания.

Получение образца крови

Для проведения СКГ прежде всего должна быть получена капля крови. Для забора крови удобно пользоваться специальным устройством (автоматической ручкой-прокалывателем), позволяющим регулировать глубину прокола и сделать его менее болезненным. Прокол лучше делать на боковых поверхностях концевой фаланги пальца, где меньше нервных окончаний. Если руки перед забором крови вымыть, нет необходимости дезинфицировать их спиртом или другим антисептиком. Примесь спирта или другой жидкости может исказить результаты исследования, кожа должна быть сухой.

Можно также использовать образцы капиллярной крови, полученные из альтернативных мест – плеча, предплечья, области большого пальца на ладони, бедра или икры

эндокринология



ног [27]. Но при этом следует помнить о том, что капиллярная кровь из кончика пальца быстрее отражает изменения уровня глюкозы крови. В связи с этим измерение с использованием крови, полученной из альтернативных мест, рекомендуется только в стабильном состоянии (непосредственно перед приемом пищи или перед сном) и, наоборот, не рекомендуется в ближайшее время после приема пищи, когда уровень глюкозы крови быстро повышается, после введения инсулина короткого действия, когда уровень глюкозы крови может быстро снижаться, а также после физической нагрузки, во время сопутствующих заболеваний (повышенная температура тела), при гипогликемии.

Контроль гликемии в медицинских учреждениях

Применение глюкометров в медицинских учреждениях уже стало обычной практикой. Это объясняется возможностью быстрого и простого получения результата, зачастую прямо у постели больного, что значительно сокращает время на принятие решения о дальнейшем обследовании или лечении, поскольку больше не возникает задержек, связанных с транспортировкой образца крови и его подготовкой, а результаты теста оперативно становятся доступными непосредственно в месте наблюдения пациента.

Однако системы для мониторинга уровня глюкозы крови, которые подходят для персонального использования в домашних условиях, могут не отвечать требованиям для проведения тестирования в медицинском учреждении. Контаминация глюкометров кровью может способствовать распространению опасных инфекций. Так, по результатам исследований, сообщалось о передаче как минимум 20 различных гемоконтактных патогенов при использовании глюкометра для тестирования большого количества пациентов в медицинских учреждениях [28–31]. Как пациенты, так и персонал больниц подвергаются риску воз-

действия вирусов, передающихся с кровью, среди которых вирусы гепатита В и С, а также вирус иммунодефицита человека [30].

Данные, собранные в отношении распространенности видимой или скрытой контаминации кровью глюкометров для проведения анализа у постели больного, показали, что кровью были контаминированы в среднем 30,2% глюкометров, использовавшихся у большого количества пациентов, и 48,2% глюкометров, использовавшихся в отделениях интенсивной терапии [29].

В настоящее время существуют портативные глюкометры, специально разработанные для применения в условиях медицинских учреждений. На российском рынке это глюкометр OneTouch Verio Pro+, который сконструирован таким образом, чтобы максимально снизить риск контаминации и последующей передачи патогенных микроорганизмов. Он оснащен кнопочным инжектором тест-полоски, что минимизирует контакт с кровью. Но главное – это то, что данный глюкометр можно дезинфицировать для минимизации риска передачи инфекции. Система позволяет анализировать уровень глюкозы в капиллярной, венозной и артериальной крови, что немаловажно для экстренной медицины. В глюкометре используется новая высокоспецифичная к глюкозе ферментная технология ФАД-ГДГ (флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназа), и проведенные исследования показали соответствие точности прибора требованиям ISO 15197:2013. Кроме того, глюкометр OneTouch Verio Pro+ учитывает влияние 57 наиболее часто встречающихся экзогенных и эндогенных веществ (интерферонов), таких как креатинин, молочная кислота, липиды, холестерин, мальтоза, галактоза, ксилоза и многие лекарственные вещества. Новая технология позволяет нивелировать влияние кислорода на результат, благодаря чему глюкометр можно использовать в условиях оксигенотерапии.

Дневник самоконтроля

Существуют различные способы учета и последующей оценки результатов СКГ, но основным является дневник самоконтроля, применяемый повсеместно. Для пациента он служит базисом для самостоятельного лечения и его последующего обсуждения с врачом. Определяя уровень глюкозы в разное время в течение суток, обученный больной сам может менять дозы сахароснижающих препаратов или корректировать свое питание, добиваясь приемлемых значений глюкозы, позволяющих предотвратить развитие тяжелых осложнений.

Несмотря на простоту, значение такого способа учета результатов неоднозначно. Как и любое действие, рекомендуемое пациентам с СД, ведение дневника самоконтроля позволяет решить определенные задачи:

- ✓ накопить данные о колебаниях гликемии пациента с СД в зависимости:
 - от времени суток;
 - приемов пищи, ее объема и состава;
 - лечения (дозы сахароснижающих препаратов);
 - физической активности и др.;
- ✓ собрать данные о гликемии, рационе питания (в том числе количестве углеводов), дозах сахароснижающих препаратов, физической активности и других значимых для лечения СД событиях в удобной для понимания форме;
- ✓ оценить частоту угрожающих здоровью и жизни пациентов событий, связанных с лечением СД, таких как гипогликемия, выраженная гипергликемия, кетоз и др.;
- ✓ оценить действия, предпринимаемые пациентом для поддержания оптимальных показателей углеводного обмена.

У пациента с СД 1 типа в структуре дневника самоконтроля предусматривается несколько обязательных разделов: «Значения глюкозы крови», «Дозы вводимого инсулина», «Количество хлебных единиц (углеводов пищи)». В гра-



фе «Примечания» могут быть отражены эпизоды гипогликемии, сопутствующие заболевания, физическая активность, наличие кетоновых тел, уровень артериального давления и т.д. В дневнике больного СД 2 типа, не получающего инсулина, соответственно, имеется графа «Сахароснижающие препараты», а графа «Хлебные единицы» отсутствует, кроме того, должна быть предусмотрена возможность периодической регистрации массы тела. При каждом посещении врача пациенту следует показывать дневник самоконтроля и обсуждать возникающие проблемы.

Эффективность самоконтроля гликемии

Эффективность СКГ можно оценить по суррогатным параметрам (например, по влиянию результатов СКГ на принятие решения об изменении лечения) или по конечным точкам (степень улучшения показателей под влиянием того или иного режима СКГ). Самым крупным исследованием, посвященным изучению влияния контроля СД, в том числе СКГ, на частоту и степень тяжести поздних осложнений, явилось многоцентровое исследование по контролю сахарного диабета и его осложнений DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) [32], которое проводилось с 1982 по 1993 г. в 29 диабетологических центрах США и Канады. В исследовании участвовал 1441 больной СД 1 типа, пациенты были разделены на 2 группы. Одним пациентам назначалась традиционная инсулинотерапия, а другим – интенсивная. Целью традиционной терапии была клиническая компенсация – отсутствие симптомов гипергликемии, кетонурии, частых и тяжелых гипогликемий. Достигалось это за счет одной или двух инъекций инсулина, не очень частого СКГ, обучения принципам диеты. Больные, как правило, не проводили ежедневной самостоятельной коррекции доз инсулина, обследование выполнялось один раз в 3 месяца. При интен-

сивной терапии преследовались те же клинические цели, а также поддержание гликемии, максимально приближенной к норме. Интенсивная терапия предусматривала режим многократных инъекций инсулина (3 и более в день) или использование носимого дозатора инсулина (помпы), частый СКГ (4 раза в день и чаще) и обучение больных принципам самостоятельной коррекции доз инсулина. Больные посещали свой центр ежемесячно, а кроме того, осуществлялся регулярный телефонный контакт с врачом. На протяжении всего исследования уровень HbA1c в группе интенсивного лечения поддерживался на уровне, близком к 7%, тогда как в группе традиционной инсулинотерапии он был около 9% (то есть таким же, как исходный). Было показано, что развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии в группе интенсивной терапии снизилось почти на 60%, тяжелой непролиферативной и пролиферативной ее форм, требующих лазеркоагуляции, – наполовину. В результате интенсивной терапии на 34–56% снизилась частота диабетической нефропатии, оцениваемой по экскреции белка с мочой, а также статистически достоверно снизилась частота клинической невропатии (на 60%) и макрососудистых осложнений (на 41%).

В настоящее время большинство исследований доказали эффективность программ обучения больных и СКГ по ряду клинических, метаболических и медико-социальных параметров [2, 33, 34]. Проведены и отечественные исследования по длительному наблюдению больных после обучения; в этих исследованиях оценивались динамика различных показателей, а также частота развития поздних осложнений СД 1 типа [35]. Так, с 1990 по 2005 г. в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» наблюдали группу больных СД 1 типа после программы лечения и обучения с целью поиска и оценки факторов, определяющих возможность

поддержания компенсации углеводного обмена на долгосрочной основе. Наиболее интересной представляется оценка эффективности длительного наблюдения больных СД 1 типа по параметрам поведения, связанного с диабетом. Она проводилась по следующим показателям: наличие дневника самоконтроля с записями, частота СКГ (число измерений за последние 4 недели, частота самостоятельного изменения дозы инсулина). До обучения ни один больной не вел дневник самоконтроля, а уже через 1 год после программы обучения 68% пациентов имели такие дневники с записями результатов СКГ, количества хлебных единиц, дозы инсулина и других необходимых показателей (HbA1c, эпизоды гипогликемии и т.д.). Через 7 и 15 лет после программы обучения количество таких пациентов уменьшилось и составило 33 и 29% соответственно. У больных, ведущих дневник самоконтроля, HbA1c был достоверно ниже ($8,3 \pm 1,5\%$), чем у пациентов без дневника ($9,4 \pm 1,9\%$, $p < 0,01$). Следует отметить, что в группе интенсивного наблюдения количество больных, ведущих дневник, было достоверно больше (42 и 22% соответственно, $p < 0,05$). Если через 1 год после программы обучения около 60% больных выполняли СКГ более 2 раз в сутки ежедневно, то через 15 лет после обучения их число составило 43%. У этих больных наблюдался значительно более низкий уровень HbA1c ($8,4 \pm 1,9\%$), чем у пациентов, проводящих измерения менее 2 раз в сутки ($9,7 \pm 1,8\%$, $p < 0,01$). Была установлена отрицательная корреляционная связь уровня HbA1c с частотой самостоятельных измерений гликемии ($r = -0,489$, $p < 0,001$).

Таким образом, проведение СКГ с достаточной частотой в сочетании с коррекцией доз инсулина соответственно этим показателям является важным аспектом для поддержания компенсации углеводного обмена. Были также установлены различия в частоте СКГ

Эндокринология



по группам. Данный показатель в группе больных с интенсивным длительным наблюдением был достоверно выше и составил в среднем $26,1 \pm 17,7$ раза в неделю по сравнению с группой традиционного наблюдения – $10,3 \pm 9,5$ раза в неделю ($p < 0,001$). Кроме того, выявлены статистически значимые различия между группами в отношении количества пациентов, проводящих регулярный (более 2 раз в день) СКГ: 79% – при интенсивном наблюдении, в то время как в группе традиционного наблюдения – 27% ($p < 0,01$). Следовательно, необходимым компонентом в организации интенсивного длительного наблюдения является оценка качества проведения СКГ, включающая достаточную частоту измерений, изменение доз инсулина в зависимости от данных показателей и заполнение дневника самоконтроля.

Новые методы самоконтроля гликемии

В некоторых случаях, когда требуется очень частое определение уровня глюкозы крови (например, подозрение на гипогликемию),

может быть установлено устройство, которое будет измерять глюкозу постоянно. Непрерывное мониторирование гликемии – относительно новая технология наблюдения за больными СД [36]. Для этого в подкожный жир вводится сенсор, который измеряет уровень глюкозы и передает эти данные в устройство для хранения. Сенсор может работать в течение 3–5 дней. Он определяет глюкозу в тканевой жидкости и переводит эти значения в значения глюкозы крови (для этого необходимо несколько раз в день вносить в данное устройство результаты измерений, сделанных на обычном глюкометре). К СКГ можно отнести только мониторинг в режиме «реального времени», когда пациент видит на экране свой уровень глюкозы, что помогает предотвратить наступление гипо- или гипергликемии. Все используемые в настоящее время устройства отображают подробный график изменений гликемии во времени, подают сигналы тревоги о выходе гликемии за пределы индивидуальных целевых показателей, а также обладают другими функциями. Пока

эти устройства достаточно дороги и имеют ряд технических недостатков, но со временем могут появиться и простые неинвазивные методы СКГ.

Заключение

Учитывая то, что СД является хроническим заболеванием, которое требует длительного амбулаторного наблюдения за больными, его эффективная терапия в современном уровне предусматривает обязательное проведение СКГ. Оптимальный способ СКГ следует подбирать индивидуально для каждого пациента с СД, в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии и других факторов. Однако необходимо помнить, что сам по себе СКГ не улучшает компенсации, это происходит лишь в том случае, если обученный пациент использует его результаты как отправную точку для принятия правильных решений в отношении значимых для лечения СД событий (питание, физическая активность, доза сахароснижающих препаратов и др.). Именно в этом случае СКГ будет оказывать наиболее значимое влияние на результаты лечения. ☼

Литература

1. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. М.: Реафарм, 2004. 193 с.
2. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Обучение больных сахарным диабетом: Руководство для эндокринологов / под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина для Вас, 2007.
3. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ, 1998. М.: Митра-Пресс, 2001.
4. Старостина Е.Г., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Современные методы и средства самоконтроля обмена веществ при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 1994. № 1. С. 36–39.
5. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. 808 с.
6. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
7. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
8. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 1. P. S11–S66.
10. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-е изд. М., 2013.
12. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. 2010. Спецвып. № 1. С. 1–8.
13. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium // Pediatr. Diabetes. 2009. Vol. 10. Suppl. 12. 210 p.
14. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c) // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 881–885.

эндокринология

ONETOUCH Verio® Pro+

НОВАЯ ГОСПИТАЛЬНАЯ СИСТЕМА
КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ



Регуд. ФСЗ 2012/13353 от 11.12.2012. Регуд. ФСЗ 2012/13425 от 27.12.2012. Товар сертифицирован.



Безопасность: возможность многократной дезинфекции и автоматическое удаление тест-полоски обеспечивают инфекционный контроль



Надежность: точность измерений при использовании капиллярной, венозной и артериальной крови



Простота использования: без кодирования, предназначен для проведения тестирования большого количества пациентов



Бесплатная горячая линия LifeScan в России: **8-800-200-83-53** www.lifescan.ru

Реклама

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



15. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. 480 с.
16. *Parkin C.G., Hinnen D., Campbell R.K. et al.* Effective use of paired testing in type 2 diabetes // *Diabetes educ.* 2009. Vol. 35. № 6. P. 915–927.
17. Guideline for Management of Postmeal Glucose. International Diabetes Federation, 2007. 28 p.
18. Guideline for Management of Postmeal Glucose in Diabetes. International Diabetes Federation, 2011.
19. ISO 15197: In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2003(E)). Geneva: International Organization for Standardization, 2003.
20. ISO 15197: In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2013(E)). Geneva: International Organization for Standardization, 2013.
21. *Raine C.H., Schrock L.E., Edelman S.V. et al.* Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2007. Vol. 1. № 3. P. 205–210.
22. *Barry H., Ginsberg B.H.* Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 903–913.
23. *Tonyushkina K., Nichols J.H.* Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 971–980.
24. *Ervin K.R., Kiser E.J.* Issues and implications in the selection of blood glucose monitoring technologies // *Diabetes Technol. Ther.* 1999. Vol. 1. № 1. P. 3–11.
25. *Bishop M.L., Fody E.P., Schoeff L.E.* Clinical chemistry: principles, procedures, correlations. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 275.
26. *Schleis T.G.* Interference of maltose, icodextrin, galactose, or xylose with some blood glucose monitoring systems // *Pharmacotherapy.* 2007. Vol. 27. № 9. P. 1313–1321.
27. *Haupt A., Berg B., Paschen P. et al.* The effects of skin temperature and testing site on blood glucose measurements taken by a modern blood glucose monitoring device // *Diabetes Technol. Ther.* 2005. Vol. 7. № 4. P. 597–601.
28. *Klonoff D.C., Perz J.F.* Assisted monitoring of blood glucose: special safety needs for a new paradigm in testing glucose // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010. Vol. 4. № 5. 1027–1031.
29. *Louie R.F., Lau M.J., Lee J.H. et al.* Multicenter study of the prevalence of blood contamination on point-of-care glucose meters and recommendations for controlling contamination // *Point of Care.* Vol. 4. № 4. P. 158–163.
30. Injection safety. Fact sheet № 231. Revised October 2006 // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs231/en/index.html.
31. *Beltrami E.M., Williams I.T., Shapiro C.N., Chamberland M.E.* Risk and management of blood-borne infections in health care workers // *Clin. Microbiol. Rev.* 2000. Vol. 13. № 3. P. 385–407.
32. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
33. *Mühlhauser I., Berger M.* Patient education – evaluation of a complex intervention // *Diabetologia.* 2002. Vol. 45. № 12. P. 1723–1733.
34. *Plank J., Köhler G., Rakovac I. et al.* Long-term evaluation of a structured outpatient education programme for intensified insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: a 12-year follow-up // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. № 8. P. 1370–1375.
35. *Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М. и др.* Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет.* 2005. № 3. С. 52–58.
36. *Hermanides J., Phillip M., DeVries J.H.* Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes: pros and cons // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S197–S201.

Self-monitoring of blood glucose: a mainstay of effective diabetes treatment

A.Yu. Mayorov, O.G. Melnikova, Yu.I. Filippov

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Aleksandr Yuryevich Mayorov, education@endocrincentr.ru

The authors discuss key issues of self-monitoring of blood glucose (SMBG) in diabetic patients, such as: therapeutic goals according to patient's age, presence of severe complications and risk of hypoglycemia; frequency of blood glucose measuring depending on the blood glucose lowering drug choice; SMBG implications for the patient and physician, etc. Operating principles of photometry and electrochemical glucometers are addressed along with the current International Organization for Standardization accuracy standards for SMBG-systems (2013). The authors have listed common causes of errors in glucose measurement including skin contact with glucose particles, failed strip code setting, environmental conditions, abnormal hematocrit, acidosis, hyperlipidemia, hypo- or hyperoxemia, administration of some drugs. The structure and filling rules of patient diary as a main source of SMBG data are presented. International and Russian studies assessing SMBG efficacy are discussed.

Key words: self-monitoring of blood glucose, diabetes, glucometer



Российская неделя здравоохранения



23-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Центральный выставочный
комплекс «Экспоцентр»,
Москва, Россия

9—13 декабря 2013

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
экспоцентр.рф

12+





¹ ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России, Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра нервных болезней

Нарушение равновесия у больных сахарным диабетом

О.С. Федорова¹, И.А. Строков², И.В. Гурьева¹, Л.Т. Ахмеджанова²

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Строков, strigoral@mail.ru

У 85 больных в возрасте 46–64 лет с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа проведено исследование по изучению состояния равновесия. Показано, что важным независимым фактором риска нарушения равновесия у больных СД является наличие диабетической полинейропатии (ДПН), особенно с поражением толстых нервных волокон. К значимым факторам риска развития нарушений равновесия у больных СД отнесен вестибулярный синдром. У пациентов с СД и ДПН проведен комплекс мероприятий медицинской реабилитации. Трехмесячный курс применения Актовегина в сочетании с лечебной физкультурой способствовал коррекции нарушений равновесия и ДПН, что выразилось в статистически значимом снижении общего счета симптомов полинейропатии, снижении суммарной латенции автоматических постуральных двигательных реакций в тесте моторного контроля, двукратном уменьшении количества пациентов с жалобами на нарушение равновесия, улучшении качества жизни, уменьшении количества баллов по шкале оценки функции толстых нервных волокон и шкале оценки функции тонких нервных волокон.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нарушение равновесия, вестибулярный синдром, Актовегин

Известно, что частой причиной падения больных сахарным диабетом (СД) являются липотимические состояния и обмороки, обусловленные автономной нейропатией с развитием ортостатической гипотонии. Гораздо меньше при СД изучены нарушения равновесия, не связанные с ортостатической

гипотонией. Состояние равновесия (устойчивое положение тела в пространстве) зависит от афферентации в различных сенсорных системах – вестибулярной, зрительной, проприоцептивной и слуховой. Большое значение для поддержания равновесия при ходьбе имеет состояние эфферентных двигательных систем центральной

нервной системы (ЦНС), в первую очередь лобных долей головного мозга, вестибулярной системы и мозжечка. На развитие изменений походки с нарушением равновесия и падениями могут также влиять патологические изменения двигательных волокон периферических нервов.

Пациенты с СД и диабетической дистальной симметричной сенсорно-моторной полинейропатией (ДПН) в 15 раз чаще получают повреждения при ходьбе (переломы, вывихи лодыжки, порезы и ушибы вследствие падения), чем больные СД без ДПН [1]. Нарушению равновесия у пациентов с СД могут способствовать сенсорный дефицит, снижение силы мышц ног и поражение ЦНС [2]. С 90-х гг. прошлого века проводились исследования, в которых изучали взаимосвязь между нарушением равновесия, риском падений и наличием ДПН [3, 4]. Так, J.K. Richardson и E.A. Hurvitz при обследовании 20 пациентов с СД и подтвержденной данными электромиографии ДПН и 20 испытуемых контрольной группы, сопоставимых по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям, установили, что ДПН является независимым фактором риска падений. У больных с ДПН и падениями в анамнезе обнаружено достоверное снижение вибраци-



онной чувствительности на дистальной фаланге большого пальца стопы и голеностопном суставе по сравнению с пациентами, страдающими ДПН, но без падений в анамнезе ($p < 0,05$) [5]. Одним из основных объективных методов оценки состояния равновесия у больных является стабилметрия, или динамическая постурография, что было, в частности, показано Т. Ledin и соавт. при обследовании 28 больных с полинейропатией. Обследование включало тесты сенсорной организации (шесть состояний, в которых испытуемые пытаются поддерживать вертикальное положение тела при минимальном его отклонении) и моторного контроля (неожиданные смещения платформы под ногами вперед и назад). У пациентов с ДПН отмечены более низкие показатели в тестах сенсорной организации, а также было увеличено время автоматических постуральных реакций по сравнению с контрольной группой [6]. G. Simoneau

и соавт. выявили у пациентов с ДПН увеличение порога вибрационной чувствительности, чувства давления, а также снижение суставно-мышечного чувства и корреляцию конкретных сенсорных нарушений с состоянием равновесия [7]. Однако G. Yavuzer и соавт. отметили более медленную походку, более короткие шаги, ограничение подвижности коленных и голеностопных суставов и снижение силы мышц при сгибании стоп у 26 пациентов с СД, но без ДПН по сравнению с 20 здоровыми добровольцами. Полученные данные указывают на то, что ДПН может быть не единственной причиной изменений походки и нарушения равновесия у пациентов с СД. Определенную роль, возможно, играет сила мышц ног [8]. Кроме того, по мнению ряда исследователей, первостепенное значение в нарушении равновесия у пациентов с СД может иметь дисфункция вестибулярной и автономной нервной системы [9].

Многофакторность формирования нарушений равновесия у больных СД и неполнота знаний о роли изменений периферической нервной системы в развитии этого клинического феномена предопределили целесообразность проведения данного исследования. Целью исследования являлось изучение состояния равновесия у пациентов с СД и определение значимости различных факторов, ассоциированных с нарушениями равновесия, в первую очередь ДПН.

Материалы и методы

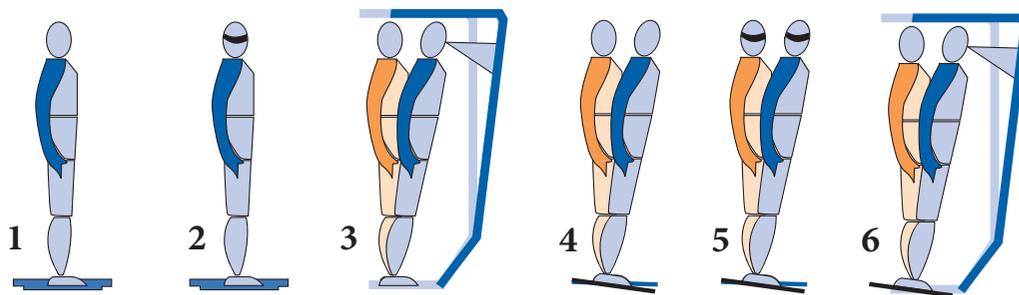
В исследовании приняли участие 85 больных в возрасте 46–64 лет с СД 1 и 2 типа, проходивших стационарное или амбулаторное лечение в Федеральном бюро медико-социальной экспертизы. Пациенты были разделены на группы: без жалоб на нарушения равновесия (неустойчивость, «шаткость» при ходьбе) и с жалобами на нарушения равновесия. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и типу СД (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты без жалоб на нарушение равновесия (n = 34)	Пациенты с жалобами на нарушение равновесия (n = 51)	p
Количество женщин/мужчин	16 (47%) / 18 (53%)	8 (15,7%) / 43 (84,3%)	< 0,01
Средний возраст, годы	56,5 (46; 61)	59 (51; 64)	0,1
Количество пациентов с СД 1 типа / СД 2 типа	11 (32,4%) / 23 (67,6%)	14 (27,5%) / 37 (72,5%)	0,7
HbA1c, %	8,9 (6,8; 10,0)	8,2 (7,6; 10,6)	0,9
Длительность СД, годы	10 (6; 16)	15 (10; 21)	< 0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8 (23,6; 29,9)	29,7 (26,3; 33,7)	0,01
Количество пациентов с артериальной гипертензией	29 (85,3%)	42 (82,3%)	0,4
Количество курящих	8 (24%)	6 (11,8%)	0,1
Количество пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе	3 (8,8%)	1 (2%)	0,1
Количество пациентов с диабетической нефропатией, в том числе на стадиях:	8 (23,5%)	15 (29,4%)	0,4
■ микроальбуминурии	6 (17,6%)	10 (19,6%)	0,4
■ протеинурии	1 (2,9%)	2 (3,9%)	0,5
■ хронической почечной недостаточности	1 (2,9%)	3 (5,6%)	0,1
Количество пациентов с диабетической ретинопатией, в том числе на стадиях:	21 (61,8%)	33 (64,7%)	0,8
■ непролиферативной	13 (38,2%)	21 (41,2%)	0,8
■ препролиферативной	3 (8,8%)	4 (7,8%)	0,8
■ пролиферативной	5 (14,7%)	8 (15,7%)	0,8

HbA1c – гликозилированный гемоглобин.

Эндокринология



Состояние	Окружающая среда		Система	
	Зрение	Поверхность	Не используется	Используется
Состояние 1	Глаза открыты	Стабильна		Соматосенсорная
Состояние 2	Глаза закрыты	Стабильна	Зрительная	Соматосенсорная
Состояние 3	Подвижное окружение	Стабильна	Зрительная	Соматосенсорная
Состояние 4	Глаза открыты	Нестабильна	Соматосенсорная	Зрительная
Состояние 5	Глаза закрыты	Нестабильна	Соматосенсорная и зрительная	Вестибулярная
Состояние 6	Подвижное окружение	Нестабильна	Соматосенсорная и зрительная	Вестибулярная

Рисунок. Тест сенсорной организации

Для выявления и определения выраженности ДПН пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование с использованием шкал симптомов невропатии нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs, NIS-LL), нейропатического дисфункционального счета (НДС), а также общего счета симптомов невропатии (ОСС). Вибрационную чувствительность оценивали градуированным камертоном с частотой 128 Гц, тактильную чувствительность – монофиламентом, сгибающимся при действии предмета массой 10 г. Суставно-мышечное чувство определяли следующим образом: в положении больного лежа совершали нерезкие сгибаемые и разгибаемые движения большого пальца стопы 5 раз. Каждому правильному ответу присваивался 1 балл. Таким образом, 0 баллов соответствовало отсутствию правильных ответов и грубому нарушению суставно-мышечного чувства, 5 баллов – отсутствию ошибочных ответов. Для объективного подтверждения ДПН 18 пациентам выполнена стимуляционная электромиография (ЭМГ), включающая определение амплитуды

M-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латенции при стимуляции малоберцового и большеберцового нервов, а также исследование амплитуды S-ответа и СРВ при стимуляции икроножного нерва с одной стороны.

Функциональное состояние мозжечка оценивали стандартно: проба Ромберга, тандемная ходьба, пальце-носовая и пяточно-коленная пробы, пробы на дисметрию, «обратного толчка», диадохокinesis. Наличие вестибулярных нарушений выявляли при опросе (выясняли наличие и характер головокружений, их связь с нарушением равновесия), а также при исследовании спонтанного и установочного нистагма в условиях устранения фиксации взора (размещение перед глазами пациента листа белой бумаги, ограничивающего возможность зрительной фиксации) и исследовании позиционного нистагма с помощью пробы Холпайка.

Для оценки нарушения функции лобных долей (лобной дисфункции) 22 пациентам проведен тест на последовательное соединение чисел и букв (Trail Making Test).

На первом этапе теста задача больного заключалась в соединении между собой чисел от 1 до 25. На втором этапе нужно было соединить числа от 1 до 13, чередуя их с буквами от «А» до «М». Если на выполнение второго теста затрачивалось более 91 секунды, это указывало на наличие лобной дисфункции [10].

Всем пациентам выполнена компьютеризированная динамическая постурография на стабилметрическом комплексе NeuroCom SMART EquiTest (США). Для диагностики нарушения равновесия использовали:

а) тест сенсорной организации (Sensory organization test, SOT), включающий шесть состояний: исследование равновесия в условиях с открытыми глазами на стабильной платформе (SOT1), с закрытыми глазами на стабильной платформе (SOT2), с подвижным визуальным окружением (SOT3), с открытыми глазами на подвижной платформе (SOT4), с закрытыми глазами на подвижной платформе (SOT5) и на подвижной платформе с динамическим визуальным окружением (SOT6) (рисунок). Каждый тест выполнялся по три раза. Показатель равновесия в каждом тесте рассчитывался на основании сравнения максимального угла, на который смещается центр тяжести пациента в переднезаднем направлении, и угла в 12,5°, являющегося теоретической нормой. Расчет показателя равновесия производился по формуле:

$$\frac{12,5^\circ - (\Theta_{\max} - \Theta_{\min})}{12,5^\circ} \times 100, \text{ где}$$

Θ – угол смещения центра тяжести. По результатам шести тестов вычислялся средний показатель равновесия (SOT composite) – среднее арифметическое всех тестов. Кроме того, при каждом SOT определялась стратегия поддержания равновесия (преимущественное или голеностопных суставов);

б) тест моторного контроля (Motor control test, MCT), заключающийся в измерении времени



автоматических постуральных ответов (непроизвольных реакций на неожиданное смещение опоры под ногами). Определялся усредненный показатель латенции автоматических постуральных двигательных реакций (MCT composite). Для того чтобы исключить влияние зрительного анализатора на стабилметрические показатели, во всех случаях зрение было скорректировано.

После обследования пациентов применялся комплекс мероприятий медицинской реабилитации. Двадцать пациентов с СД и ДПН были рандомизированы на две группы по 10 человек. Все пациенты получали противодиабетическую терапию. Пациенты первой группы получали также Актонегин 2000 мг/сут внутривенно (14 инфузий) с последующим назначением внутрь 1200 мг/сут в течение 83 дней; кроме того, 3 раза в неделю они выполняли комплекс физических упражнений. Пациенты второй группы не получали дополнительного лечения, помимо компенсации СД.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Для оценки качества жизни пациентов применялся комплексный Норфолкский опросник по качеству жизни у пациентов с диабетической нейропатией (Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy, Norfolk QOL-DN), который включает полный спектр вопросов на выявление поражения толстых, тонких и автономных нервных волокон.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 методами параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (U-критерий Манна – Уитни и W-критерий Уилкоксона) статистики. Достоверными считали различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Пациенты в группах без жалоб и с жалобами на нарушения равновесия не различались по степени компенсации углеводного обмена, наличию артериальной гиперто-

нии и диабетических микроангиопатий (ретинопатия и нефропатия) у больных (табл. 1). Однако у пациентов с жалобами на нарушения равновесия индекс массы тела был статистически значимо выше, чем в группе пациентов без жалоб на нарушения равновесия (29,7 против 26,7; $p = 0,01$), и отмечалась большая длительность СД. Показатель равновесия во всех условиях теста сенсорной организации, а также усредненный показатель латенции автоматических постуральных двигательных реакций в тесте моторного контроля были достоверно ниже в группе пациентов с жалобами на нарушения равновесия (табл. 2). Кроме того, эти пациенты набрали больше баллов по шкале НДС, что свидетельствует о более тяжелой сте-

пени ДПН, и имели более низкие показатели тактильной, вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства по сравнению с больными в группе без жалоб на нарушения равновесия. Это объясняется тем, что в группе пациентов с жалобами на нарушения равновесия было больше пациентов с падениями в анамнезе и наличием инвалидности по сравнению с группой пациентов без жалоб на нарушения равновесия ($p = 0,04$).

При анализе взаимосвязи показателей равновесия и ДПН выявлена корреляция снижения суставно-мышечного чувства и уменьшения оценки SOT1, SOT2, SOT3 в тесте сенсорной организации и усредненного показателя латенции автоматических постуральных

Таблица 2. Результаты динамической постурографии

Показатели	Пациенты без жалоб на нарушение равновесия	Пациенты с жалобами на нарушение равновесия	p
Количество пациентов с падениями в анамнезе	5 (14,7%)	21 (41,2%)	0,04
Количество пациентов с инвалидностью	9 (26,5%)	32 (62,7%)	< 0,01
Оценка по шкале НДС, баллы	7 (4; 12,5)	12 (7,5; 19)	< 0,01
Оценка тактильной чувствительности по шкале НДС, баллы	1 (0,5; 3)	2,5 (1; 4)	0,01
Оценка суставно-мышечного чувства, баллы	5 (4,5; 5)	4 (3; 5)	< 0,01
Оценка вибрационной чувствительности, баллы	1 (1; 2)	2 (1; 4)	0,02
Количество пациентов с вестибулярным синдромом	8 (23,5%)	31 (60,8%)	< 0,01
Количество пациентов с мозжечковым синдромом	0 (0%)	4 (7,8%)	0,5
Оценка SOT1	95,0 (94,0; 96,0)	93,0 (91,0; 94,0)	< 0,001
Оценка SOT2	91,4 (89,0; 93,0)	87,0 (83,0; 90,0)	< 0,001
Оценка SOT3	91,0 (88,0; 94,0)	87,0 (80,0; 91,0)	< 0,001
Оценка SOT4	84,3 (79,0; 87,3)	76,0 (68,0; 80,0)	< 0,001
Оценка SOT5	62,8 (54,0; 72,3)	55,0 (45,0; 62,7)	< 0,01
Оценка SOT6	63,0 (60,0; 73,0)	56,0 (34,7; 67,3)	< 0,01
Показатель SOT composite	78,0 (73,0; 82,0)	71,0 (60,0; 76,0)	< 0,001
Показатель MCT composite	139,0 (135,0; 145,0)	144,0 (138,0; 151,0)	0,02
Время выполнения теста сенсорной организации, с	46 (32; 50)	45 (36; 50)	0,6
Время выполнения теста моторного контроля, с	110 (99; 118)	109 (95; 124)	0,9



двигательных реакций в тесте моторного контроля ($r = 0,4$; $p < 0,01$), что свидетельствует о снижении равновесия в условиях с открытыми и закрытыми глазами на стабильной платформе, а также при подвижном визуальном окружении и при неожиданных смещениях опоры под ногами. Обнаружена корреляция снижения вибрационной, тактильной чувствительности, суставно-мышечного чувства и общей оценки по шкале НДС со снижением показателей равновесия в тестах SOT1, SOT2, SOT3 и увеличением усредненного показателя латенции автоматических постуральных двигательных реакций (для всех $r = 0,3-0,4$; $p < 0,05$). Выявлена корреляция снижения или отсутствия амплитуды S- и M-ответов, уменьшения CPB по икроножному, малоберцовому и большеберцовому нервам со снижением вибрационной, тактильной и суставно-мышечной чувствительности (для всех $r = 0,5-0,8$; $p < 0,05$). Показана корреляция снижения амплитуды M-ответа при стимуляции малоберцового нерва и S-ответа при стимуляции икроножного нерва с увеличением латентных периодов автоматических постуральных реакций при малых смещениях платформы назад в тесте моторного контроля ($r = 0,5$; $p = 0,04$). Другие ЭМГ-показатели с нарушениями равновесия не коррелировали. Также отмечено, что в группе пациентов с жалобами на нарушение равновесия было статистически значимо больше пациентов с вестибулярным синдромом, чем в группе пациентов без жалоб на нарушение равновесия. Статистически значимой корреляции параметров динамической постурографии и времени выполнения теста на последовательное соединение чисел и букв не выявлено. Не установлено и достоверной корреляции параметров динамической постурографии с уровнем HbA1c и наличием артериальной гипертензии.

Выявлена корреляция наличия падений в анамнезе с увеличением возраста ($r = 0,23$; $p = 0,03$) и показателями теста сенсорной орга-

низации: SOT1 ($r = 0,25$; $p = 0,02$), SOT2 ($r = 0,3$; $p < 0,01$), SOT3 ($r = 0,26$; $p = 0,02$), SOT4 ($r = 0,26$; $p = 0,02$), SOT 6 ($r = 0,25$; $p = 0,02$), SOT composite ($r = 0,3$; $p < 0,01$).

В качестве методов коррекции нарушений равновесия и ДПН были использованы Актовегин, поскольку в литературе описаны его нейропротективные, антиоксидантные и антигипоксические свойства [11], а также комплекс физических упражнений для улучшения равновесия, так как ранее был выявлен их положительный эффект у пациентов с ДПН [12, 13]. Мужчин и женщин в обеих группах лечения было поровну (по 10 человек). Пациенты были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациентов в первой группе (применение Актовегина и лечебной физкультуры) составил 60 лет (55; 60), во второй – 57 лет (50; 62). В первой группе уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) равнялся 8,0% (7,3; 11,9), количество пациентов с жалобами на нарушение равновесия составило 80%, число баллов по шкале НДС достигало 21 (18,5; 23), по шкале ОСС – 3,33 (2,0; 6,32). Во второй группе (контрольной) уровень HbA1c составил 8,0% (7,5; 10,3), количество пациентов с жалобами на нарушение равновесия также равнялось 80%, количество баллов по шкале НДС – 5 (5; 16), по шкале ОСС – 3,33 (1,66; 6,32).

Проведено обследование с использованием компьютеризированной динамической постурографии через 2 недели (группа приема Актовегина и лечебной физкультуры) и через 3 месяца лечения (обе группы).

На фоне применения Актовегина в дозе 2000 мг внутривенно в течение двух недель и выполнения комплекса физических упражнений выявлено незначительное снижение баллов по шкалам НДС, NIS-LL и ОСС, однако различия между группами не достигли уровня статистической значимости. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя равновесия в условиях SOT3 (улучшение

равновесия при подвижном визуальном окружении на нестабильной платформе).

Через 3 месяца у пациентов первой группы было выявлено статистически значимое снижение баллов по шкале ОСС, а также снижение суммарной латенции автоматических постуральных двигательных реакций в тесте моторного контроля, что свидетельствует об улучшении равновесия в условиях неожиданного смещения опоры под ногами (табл. 3). Также наблюдалось незначительное, статистически не значимое снижение баллов по шкалам НДС и NIS-LL.

В группе лечения Актовегином и лечебной физкультуры количество пациентов с жалобами на нарушение равновесия сократилось до 40%. Выявлено статистически значимое улучшение качества жизни на фоне лечения: снижение суммарного показателя качества жизни по опроснику Norfolk QOL-DN с 40 (21; 62) до 19 (10; 32), уменьшение баллов по шкале оценки функции толстых нервных волокон с 23 (10; 33) до 9 (5; 26) и шкале оценки функции тонких нервных волокон с 4 (1; 9) до 2 (0; 6) (во всех случаях $p < 0,05$).

В контрольной группе не выявлено достоверного снижения баллов по шкалам НДС, NIS-LL, ОСС, динамики показателей равновесия в тестах сенсорной организации и моторного контроля, а также снижения числа пациентов с жалобами на нарушение равновесия (табл. 4).

Обсуждение

По данным разных авторов, нарушению равновесия при СД способствуют сенсорный дефицит, который формируется при наличии ДПН, вестибулярный синдром и поражение ЦНС. Сведения о влиянии СД без наличия ДПН на равновесие неоднородны. Это может быть обусловлено разнообразием методик, используемых для диагностики нарушения равновесия.

Н. Centomo и соавт. оценивали стабилметрические параметры



при достижении функционального предела (максимальный наклон туловища вперед с вытянутыми вперед руками, сохранение такого положения в течение 30 секунд) у 15 пациентов с СД 2 типа и 15 здоровых добровольцев. Отмечено ухудшение показателей (скорости перемещения центра давления, площади колебаний центра давления, амплитуды центра давления) в группе пациентов с СД в течение 30 секунд после достижения функционального предела [14].

Существуют данные, свидетельствующие о более низких показателях равновесия у пациентов без ДПН по сравнению с больными, у которых диагностирована ДПН. Так, G. Yavuzer и соавт. установили, что у 26 пациентов с СД без полинейропатии более медленная походка, более короткие шаги, ограничение подвижности коленных и голеностопных суставов и снижение силы мышц нижних конечностей по сравнению с 20 здоровыми добровольцами и 20 больными СД, осложненным ДПН [8].

Доказано, что с возрастом функциональное состояние систем поддержания равновесия ухудшается. D. Toledo и соавт., например, обнаружили различия в функционировании сенсорной и моторной систем молодых ($21,9 \pm 2,1$ года) и пожилых ($68,9 \pm 3,7$ года) людей по показателям тактильной и суставно-мышечной чувствительности, латенции постуральных моторных реакций, определенных с помощью стабилметрической платформы [15]. В настоящем исследовании группы пациентов были сопоставимы по возрасту, так что этот фактор не оказывал влияния на полученные результаты.

Во многих исследованиях неоднократно подтверждена взаимосвязь между ДПН и нарушением равновесия; во всех случаях было выявлено увеличение экскурсии центра давления у пациентов с ДПН [16–18]. H. Corriveau и соавт. сравнивали состояние равновесия у пациентов с ДПН

Таблица 3. Динамика клинических и инструментальных показателей через 3 месяца в группе применения Актовегина и лечебной физкультуры

Показатель	Исходно	Через 3 месяца
Оценка по шкале НДС, баллы	21 (18,5; 23)	14,5 (10,5; 21)
Оценка по шкале NIS-LL, баллы	15 (10,5; 18,5)	14 (7; 18)
Оценка по шкале OCC, баллы	3,33 (2,0; 6,32)	0 (0; 1,66)*
Оценка SOT1	94,0 (92,5; 95,0)	95,0 (93,5; 96,3)
Оценка SOT2	85,5 (81,7; 90,0)	89,5 (86,3; 94,0)
Оценка SOT3	90,0 (85,0; 91,0)	89,3 (86,7; 89,7)*
Оценка SOT4	82,0 (79,7; 84,0)	82,0 (80,0; 85,5)
Оценка SOT5	53,0 (48,0; 69,0)	57,3 (52,3; 61,7)
Оценка SOT6	62,7 (48,0; 71,0)	63,7 (59,0; 68,0)
Показатель SOT composite	72,0 (71,0; 77,0)	75,0 (73,0; 78,0)
Показатель MCT composite	148,0 (146,0; 161,0)	144,0 (138,0; 145,0)*

* $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика клинических и инструментальных показателей через 3 месяца в контрольной группе

Показатель	Исходно	Через 3 месяца
Оценка по шкале НДС, баллы	5 (5; 16)	6 (5; 16)
Оценка по шкале NIS-LL, баллы	6 (6; 12)	7 (6; 12)
Оценка по шкале OCC, баллы	3,33 (1,66; 6,32)	3,33 (2,66; 6,32)
Оценка SOT1	95,0 (91,0; 97,0)	94,3 (93,0; 94,7)
Оценка SOT2	90,0 (87,0; 93,0)	90,0 (87,0; 93,0)
Оценка SOT3	92,0 (91,0; 92,0)	90,3 (90,0; 95,3)
Оценка SOT4	80,0 (79,0; 89,0)	85,0 (81,0; 85,3)
Оценка SOT5	68,0 (62,0; 72,0)	77,3 (60,0; 78,3)
Оценка SOT6	77,0 (71,0; 85,0)	72,5 (74,0; 86,0)
Показатель SOT composite	82,0 (78,0; 85,0)	84,0 (74,0; 86,0)
Показатель MCT composite	151,0 (150,0; 154,0)	150,0 (148,0; 154,0)

и здоровых людей. Для этого оценивали параметр, который отражает расстояние между центром давления и центром масс у человека с открытыми и закрытыми глазами (COP-COM, center of pressure minus center of mass). Было отмечено, что COP-COM значительно выше в группе пациентов с СД [19].

G. Simoneau и соавт. выявили корреляцию нарушения равновесия и поражения толстых нервных волокон при ДПН (порог вибрационной и суставно-мышечной чувствительности, чувство давления и центр давления) [7]. В исследовании использовались методики, применение которых для оценки равновесия описано в литературе, – тесты сенсорной организации, моторного контроля,

выполнена компьютеризированная динамическая стабилметрия, однако влияние ДПН на состояние равновесия оценивалось без учета степени поражения толстых нервных волокон.

A. Emam и соавт. использовали тест сенсорной организации при проведении компьютеризированной динамической постурографии для оценки равновесия. Проведено сравнение пациентов с СД, отягощенным ДПН, и без ДПН; все пациенты с вестибулярным синдромом из исследования были исключены. Отмечено снижение показателей тестов SOT1, SOT2, SOT3, а также среднего показателя равновесия в группе пациентов с наличием ДПН, не зависящее от компенсации углеводного обмена [20].



Нами также выявлена корреляция снижения вибрационной, тактильной чувствительности, суставно-мышечного чувства и оценки по шкале НДС с уменьшением показателей равновесия по тестам SOT1, SOT2, SOT3 и увеличением усредненного показателя латенции автоматических постуральных двигательных реакций. Это свидетельствует о взаимосвязи повреждения толстых нервных волокон и снижения равновесия в условиях с открытыми и закрытыми глазами на стабильных поверхностях, а также при неожиданных смещениях опоры под ногами. Взаимосвязи нарушения равновесия и компенсации углеводного обмена в данном исследовании не выявлено. Группы пациентов (с жалобами на нарушение равновесия и без них) статистически значимо различались в оценке по шкале НДС, а также по степени снижения вибрационной, тактильной чувствительности и суставно-мышечного чувства. Можно предположить, что ДПН с поражением толстых нервных волокон является независимым фактором нарушения равновесия. У пациентов с жалобами на нарушение равновесия показатель равновесия во всех шести условиях теста сенсорной организации был ниже, чем у больных без жалоб, что свидетельствует о роли других факторов, кроме повреждения толстых нервных волокон, в нарушении равновесия у лиц с СД. В частности, в группе пациентов с жалобами на нарушение равновесия было статистически значимо больше пациентов с вестибулярным синдромом.

Вестибулярный синдром часто встречается у пациентов с СД и играет важную роль в нарушении равновесия. К. Klagenberg и соавт. выявили вестибулярный синдром у 60% из обследованных пациентов с СД 1 типа [21], в другом исследовании вестибулярный синдром обнаружен у 36,8% пациентов [22]. Многие авторы подтвердили, что вестибулярный синдром в популяции значительно чаще встречается у больных СД. Так, по данным J. Li и соавт., 68,4% больных СД имели вестибулярный синдром, в то время как у лиц без СД он встречался только в 8,3% случаев [23]. Y. Agrawal и соавт. продемонстрировали, что вестибулярный синдром повышает риск падений у больных СД, особенно в сочетании с ДПН [24]. Вместе с тем вопрос о патофизиологической связи вестибулярных нарушений, в частности доброкачественного позиционного головокружения, остается открытым. W. Di Nardo и соавт. для оценки равновесия у больных СД с ДПН и без ДПН также использовали тесты сенсорной организации и моторного контроля. Выявлено снижение показателей равновесия в тестах SOT3 и SOT6, однако в отличие от настоящего исследования не оценивалось наличие вестибулярного синдрома и его влияние на полученные результаты. Кроме того, установлено увеличение латентных периодов автоматических постуральных моторных реакций при малых смещениях платформы вперед в группе пациентов с ДПН [25]. В настоящем исследовании не выявлено корреляции изменений показателей теста на последовательное соединение цифр

и букв с нарушениями равновесия. В исследовании L. Uccioli и соавт. также не обнаружено связи характеристик вызванных соматосенсорных потенциалов и потенциалов при магнитной стимуляции головного мозга с показателями постурографии [26].

В качестве метода медицинской реабилитации нами использовано сочетанное применение Актовегина (при выборе препарата мы руководствовались тем, что в литературе описаны нейропротективные антиоксидантные и антигипоксические свойства Актовегина) с комплексом физических упражнений для улучшения равновесия, так как ранее был выявлен их положительный эффект у пациентов с ДПН. Лимитирующими факторами исследования являлись небольшая выборка пациентов и короткий период наблюдения, с чем может быть связано отсутствие динамики показателя равновесия в условиях теста сенсорной организации.

Таким образом, важным независимым фактором риска нарушения равновесия у больных СД является наличие ДПН, особенно с поражением толстых нервных волокон. Это указывает на важнейшую роль проприоцептивной афферентации в формировании нарушений равновесия у больных СД. Кроме того, к значимым факторам риска развития нарушений равновесия у больных СД следует отнести вестибулярный синдром. Данные, полученные в группах лечения, позволяют считать Актовегин потенциально эффективным препаратом для лечения больных СД с нарушениями равновесия. ☺

Литература

1. Cavanagh P.R., Derr J.A., Ulbrecht J.S. et al. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1992. Vol. 9. № 5. P. 469–474.
2. Brach J.S., Talkowski J.B., Strotmeyer E.S., Newman A.B. Diabetes mellitus and gait dysfunction: possible explanatory factors // *Phys. Ther.* 2008. Vol. 88. № 11. P. 1365–1374.
3. Bergin P.S., Bronstein A.M., Murray N.M. et al. Body sway and vibration perception thresholds in normal aging and in patients with polyneuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995. Vol. 58. № 3. P. 335–340.
4. Nardone A., Grasso M., Schieppati M. Balance control in peripheral neuropathy: are patients equally unstable under static and dynamic conditions? // *Gait Posture.* 2006. Vol. 23. № 3. P. 364–373.
5. Richardson J.K., Hurvitz E.A. Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1995. Vol. 50. № 4. P. 211–215.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



6. Ledin T., Odkvist L.M., Vrethem M., Möller C. Dynamic posturography in assessment of polyneuropathic disease // J. Vestib. Res. 1990–1991. Vol. 1. № 2. P. 123–128.
7. Simoneau G.G., Ulbrecht J.S., Derr J.A. et al. Postural instability in patients with diabetic sensory neuropathy // Diabetes Care. 1994. Vol. 17. № 12. P. 1411–1421.
8. Yavuzer G., Yetkin I., Toruner F.B. et al. Gait deviations of patients with diabetes mellitus: looking beyond peripheral neuropathy // Eur. J. Phys. 2006. Vol. 42. № 2. P. 127–133.
9. Sacco I.C., Amadio A.C. A study of biomechanical parameters in gait analysis and sensitive cronaxie of diabetic neuropathic patients // Clin. Biomech. (Bristol, Avon). 2000. Vol. 15. № 3. P. 196–202.
10. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 320 с.
11. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
12. Herriott M.T., Colberg S.R., Parson H.K. et al. Effects of 8 weeks of flexibility and resistance training in older adults with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 12. P. 2988–2989.
13. Morrison S., Colberg S.R., Mariano M. et al. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 4. P. 748–750.
14. Centomo H., Termoz N., Savoie S. et al. Postural control following a self-initiated reaching task in type 2 diabetic patients and age-matched controls // Gait Posture. 2007. Vol. 25. № 4. P. 509–514.
15. Toledo D.R., Barela J.A. Sensory and motor differences between young and older adults: somatosensory contribution to postural control // Rev. Bras. Fisioter. 2010. Vol. 14. № 3. P. 267–275.
16. Uccioli L., Giacomini P.G., Monticone G. et al. Body sway in diabetic neuropathy // Diabetes Care. 1995. Vol. 18. № 3. P. 339–344.
17. Boucher P., Teasdale N., Courtemanche R. et al. Postural stability in diabetic neuropathy // Diabetes Care. 1995. Vol. 18. № 5. P. 638–645.
18. Katoulis E.C., Ebdon-Parry M., Hollis S. et al. Postural instability in diabetic neuropathic patients at risk of foot ulceration // Diabet. Med. 1997. Vol. 14. № 4. P. 296–300.
19. Corriveau H., Prince F., Hébert R. et al. Evaluation of postural stability in elderly with diabetic neuropathy // Diabetes Care. 2000. Vol. 23. № 8. P. 1187–1191.
20. Emam A.A., Gad A.M., Ahmed M.M. et al. Quantitative assessment of posture stability using computerised dynamic posturography in type 2 diabetic patients with neuropathy and its relation to glycaemic control // Singapore Med. J. 2009. Vol. 50. № 6. P. 614–618.
21. Klagenberg K.F., Zeigelboim B.S., Jurkiewicz A.L., Martins-Bassetto J. Vestibulocochlear manifestations in patients with type 1 diabetes mellitus // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2007. Vol. 73. № 3. P. 353–358.
22. Rigon R., Rossi A.G., Cóser P.L. Otoneurologic findings in Type 1 Diabetes mellitus patients // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2007. Vol. 73. № 1. P. 100–105.
23. Li J., Zhang T., Shen J. et al. The changes in vestibular function in patients with diabetes mellitus and its clinical significance // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2008. Vol. 22. № 1. P. 10–13.
24. Agrawal Y., Carey J.P., Della Santina C.C. et al. Diabetes, vestibular dysfunction, and falls: analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey // Otol. Neurotol. 2010. Vol. 31. № 9. P. 1445–1450.
25. Di Nardo W., Ghirlanda G., Cercone S. et al. The use of dynamic posturography to detect neurosensorial disorder in IDDM without clinical neuropathy // J. Diabetes Complications. 1999. Vol. 13. № 2. P. 79–85.
26. Uccioli L., Giacomini P.G., Pasqualetti P. et al. Contribution of central neuropathy to postural instability in IDDM patients with peripheral neuropathy // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 6. P. 929–934.

Impaired balance in diabetic patients

O.S. Fedorova¹, I.A. Stokov², I.V. Guryeva¹, L.T. Akhmedzhanova²

¹ Federal State Budgetary Institution 'State Medical and Social Assessment Bureau' of Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, Moscow

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University', Neurology Department

Contact person: Igor Alekseyevich Stokov, strigoral@mail.ru

The authors assessed balance disturbances in 85 types I and II diabetes patients (age 46–64 years). Diabetic neuropathy (DN), especially DN with large nerve fibers involvement, was an important independent risk factor for impaired balance. Vestibular syndrome was also found to be a significant risk factor for impaired balance in diabetes. The results of medical rehabilitation of diabetic patients with DN were assessed. Three-month treatment with Actovegin and exercise therapy resulted in significantly improved total Neuropathy Symptom Score, decreased total latency of automatic postural motor reactions in the motor control test, twofold decrease of number of patients with imbalance-related complaints, improved quality of life and decreased large nerve fibers and small nerve fibers functional scores.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, balance disorder, vestibular syndrome, Actovegin



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: 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 (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии 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» (XV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

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 (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

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

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»



Первое Всероссийское исследование распространенности СД 2 типа

Толерогенные вакцины – новое направление в лечении аутоиммунных заболеваний

Компания «Selecta Biosciences, Inc.» была включена Всемирным экономическим форумом в список лауреатов престижной премии Technology Pioneers 2014. В настоящее время в лабораториях компании «Selecta Biosciences, Inc.», расположенных на базе Центра высоких технологий «Хим-Рар» (г. Химки), ведется разработка нескольких инновационных проектов, в том числе вакцины против сахарного диабета 1 типа. Заместитель генерального директора компании «Селекта (РУС)» Дмитрий ОВЧИННИКОВ и его коллеги рассказали о работе в России и новейших разработках компании.

Одной из целей Всемирного экономического форума является создание медицины, доступной для всех. По словам заместителя генерального директора компании «Селекта (РУС)» (российское подразделение «Selecta Biosciences, Inc.») Дмитрия Овчинникова, компания «Selecta Biosciences, Inc.» стала лауреатом

Первое Всероссийское исследование распространенности сахарного диабета 2 типа

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» и компания «Санофи Россия» объявили о запуске на территории России масштабного исследования по выявлению сахарного диабета 2 типа у взрослого населения. Проект реализуется в рамках Меморандума о намерениях, подписанного между этими организациями 28 февраля 2013 г. в присутствии президентов Франции и России – Франсуа ОЛЛАНДА и Владимира ПУТИНА.

По мнению академика Ивана Ивановича ДЕДОВА, главного эндокринолога Минздрава России, директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр», уровень знаний о сахарном диабете среди населения крайне низок – более половины больных даже не подозревают о своем заболевании. При этом если сахарный диабет 2 типа вовремя не диагностируется, не лечится или лечится неправильно, он может приводить к серьезным осложнениям. Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, распространенность сахарного диабета 2 типа в России составляет 3,2%, однако IDF (International Diabetes Federation – Международная федерация диабета) оценивает этот показатель на уровне 9,7%. В мире, по оценкам экспертов IDF, распространенность сахарного диабе-

премии Technology Pioneers 2014 в немалой степени благодаря своим простым и потенциально дешевым технологиям, которые позволят обеспечить широкий доступ населения к лекарственным средствам.

Одним из направлений деятельности «Селекта (РУС)» является создание толерогенных вакцин, направленных на антигенспецифическое подавление иммунного ответа. Такие вакцины предназначены для лечения пищевой аллергии, аутоиммунных заболеваний, включая сахарный диабет (СД) 1 типа, орфанных заболеваний, в частности гемофилии.

В настоящее время при поддержке Фонда исследований ювенильного диабета (Juvenile Diabetes Research Foundation – JDRF) компания «Селекта (РУС)» разрабатывает вакцину против СД 1 типа. Как отметил Дмитрий Овчинников, вакцина наряду с «классическими» компонентами – антигеном и адьювантом – будет содержать второй «адьювант» – Т-хелперный пептид, разработанный компанией «Селекта (РУС)» на основе платформы tSVP™ (Synthetic Vaccine Particles). В экспериментах на животных показано, что это позволяет повысить уровень активации иммунной системы в десятки раз.

та 2 типа составляет 8,3%. До настоящего момента в России широкомасштабного скрининга населения на сахарный диабет не проводилось. Данное эпидемиологическое исследование станет весомым вкладом в развитие российской эндокринологии.

«Вот уже 90 лет наша компания разрабатывает и осуществляет инновационные решения для лечения и улучшения качества жизни пациентов с сахарным диабетом, – комментирует руководитель Евразийского региона «Санофи», генеральный директор «Санофи Россия» Патрик АГАНЯН. – Данный проект является частью нашей стратегии, направленной на борьбу с сахарным диабетом в России, и продолжением наших инвестиций в развитие локального производства современных аналоговых и человеческих инсулинов в Орловской области для удовлетворения потребностей российских пациентов в высококачественных продуктах. Мы надеемся, что он будет в значительной степени способствовать повышению информированности россиян о масштабе проблемы сахарного диабета и тем самым поможет вовремя диагностировать заболевание, а значит, улучшить прогноз для миллионов российских пациентов».

Как известно, улучшение качества жизни людей с сахарным диабетом напрямую связано с выявлением заболевания на ранних стадиях, поэтому основная цель исследования – определить реальную картину распространенности сахарного диабета 2 типа и пре-диабета среди населения Российской Федерации. В исследовании с участием 26 тыс. человек в возрасте

Эндокринология



Всемирный день борьбы с остеопорозом

от 20 до 79 лет будут изучены уровень гликированно-го гемоглобина, а также предрасположенность к развитию сахарного диабета в зависимости от таких факторов, как масса тела, пол, возраст, особенности питания, этническая принадлежность, социально-экономический статус, образ жизни, физическая активность и место проживания.

Пилотными регионами проекта станут Москва, республики Татарстан и Башкортостан, в дальнейшем исследованием будет охвачена вся территория России. Завершить исследование планируется к концу 2014 г., а полученные результаты обнародуют в 2015 г.

Пресс-релиз компании «Санофи»

Современный подход к терапии остеопороза

20 октября прошел Всемирный день борьбы с остеопорозом. Он был учрежден ВОЗ в 1997 году для привлечения общественного внимания к заболеванию, ставшему в последние годы одним из самых распространенных в мире. Остеопороз в России, как и в других странах, представляет собой актуальную медицинскую, а также чрезвычайно важную социально-экономическую проблему.

Остеопороз – заболевание, при котором кости теряют свою прочность, становятся более хрупкими и могут легко ломаться¹. Врачи называют остеопороз «тихим убийцей»: долгое время человек не подозревает о наличии у себя заболевания. И только тяжелый перелом, нередко приводящий к инвалидности и даже смертельному исходу, становится поводом для постановки диагноза. Переломы позвоночника, предплечья, бедра и других костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, например, при падении. А переломы позвонков могут произойти даже при подъеме тяжелых и тряске при езде.

По статистике, остеопороз развивается у 30–40% женщин через 10–15 лет после наступления менопаузы, а у людей старше 75 лет он определяется более чем в 70% случаев². Распространенность заболевания у мужчин несколько ниже. Наиболее тяжелые последствия остеопороза – переломы шейки бедра, смертность от которых в течение первого года после перелома в России составляет до 35%. При этом три из четырех выживших пациента спустя 1 год после перелома нуждаются в постоянном уходе³.

Распознать остеопороз на ранней стадии достаточно трудно, поскольку заболевание протекает бессимптомно. Однако человек может определить, входит ли он в группу повышенного риска, оценив факторы развития остеопороза. К неуправляемым

факторам риска, которые не зависят от самого человека, относятся: низкая минеральная плотность костной ткани; женский пол; возраст старше 65 лет; наличие остеопороза и/или переломов при небольшой травме у родственников в возрасте 50 лет и старше; предшествующие переломы; некоторые эндокринные заболевания; ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщины; низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела; прием глюкокортикоидов; длительная иммобилизация (постельный режим более 2 месяцев). К управляемым факторам риска, которые зависят от образа жизни и поведения и могут быть устранены, относятся: низкое потребление кальция; дефицит витамина D; курение; злоупотребление алкоголем; низкая физическая активность; склонность к падениям⁴.

При обнаружении хотя бы одного из факторов риска остеопороза очень важно вовремя обратиться к врачу, который, при обнаружении заболевания, назначит лечение. Высокую эффективность в терапии остеопороза показывают препараты группы бисфосфонатов, которые тормозят разрушение костной ткани, препятствуя вымыванию кальция из костей, повышая прочность скелета и уменьшая риск переломов, а в последующем и инвалидизации. На сегодняшний день существуют препараты с разными схемами приема – от одного раза в день до одного раза в год. Однако, по данным исследований, одной из наиболее удобных для пациентов является схема приема препарата Бонвива – одна таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция один раз в квартал⁴. Именно при такой схеме большинство пациентов принимают препарат регулярно, что позволяет врачам быть уверенными в правильности и эффективности проводимого лечения⁵. Для достижения стойкого результата терапии минимальный курс лечения должен быть не менее трех лет^{3,6}.

Пресс-релиз компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд»

¹ <http://www.osteoporoz.ru/content/view/448/62/>

² Cummings S.R., Melton L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporosis fractures // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1761–1767.

³ Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк и Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 15.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Бонвива (таблетированная и внутривенная формы).

⁵ <http://www.roche.ru/portal/roche.ru/osteo>

⁶ http://www.osteoporozu.net/1_7#top3

Эндокринология



XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ, IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

14 – 16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **III Евразийского форума по редким болезням** и **IV Форума детских медицинских сестер**. Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия Конгресса – 14 февраля 2014 года в 18:00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса** на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса – 16 февраля 2014 года – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» и конкурсе на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 13 декабря 2013 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, форумах и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»

14 – 16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет **21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014»**, на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65, e-mail: zmir@sumail.ru

№1

ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ



Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹

Базальный аналог инсулина с **10-летним опытом** применения²⁻⁸

Инсулин **№1** в мире⁹



ЛАНТУС® СолоСТАР®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® – единственный беспииковый базальный аналог инсулина с доказанным 10-летним опытом применения²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® – наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁸. 10 лет эффективного и безопасного применения, Лантус® – инсулин № 1, потому что доверяю²⁻⁸.

¹ Данные ATU 2013. ² Gerstein H.C. et al. Diabet Med. 2006; 23: 736-742. ³ Rosenstock J. et al. Diabetes Care. 2006; 29: 554-559. ⁴ Aschner P. et al. Lancet. 2012; 379: 2262-2269. ⁵ Yki-Järvinen H. et al. Diabetologia. 2006; 49: 442-451. ⁶ Riddle M.C. et al. Diabetes Care. 2003; 26: 3080-3086. ⁷ Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther. 2006; 10(2): 121-127. ⁸ DeVries J.H. et al. Diabetes. 2012; 61(Suppl. 1): A592-593. ⁹ Данные IMS MAT Q1 2013. ¹⁰ Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® СолоСтар®, пер. уdocт. ЛСР-007047/09 от 07.09.2009.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 07.09.09. Торговое название препарата: Лантус® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ эквивалентного инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж ампулообразен в одностороннюю шприц-ручку SoloStar®, 5 x 3 мл. **Показания к применению:** сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. **Способ применения и дозы:** Лантус® СолоСтар® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® СолоСтар® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® СолоСтар® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® СолоСтар® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). **Особые указания:** Лантус® СолоСтар® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшаться. **Беременность и кормление грудью:** к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. **Побочное действие:** гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 3 года. **Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

Реклама
ИЛСА 14.05.12

БОНВИВА – мощная защита от постменопаузального остеопороза



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



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ – НЕТ!



www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликлом, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скринировать гипокальциемию. Пациентам

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Использованные иглы и шприцы следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящие к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.
Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

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

Бонвива[®]
ибандроновая кислота

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

