

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

**№ 5**

октябрь 2009

Диабетическая периферическая полинейропатия

Лечение анемии у больных преддиализной  
диабетической нефропатией

Диагностика субклинического  
атеросклероза у больных с СПКЯ

**Тема номера:**

**ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2**

# Правильный выбор

# эффективного инсулина на старте



## Прямой путь к цели HbA1c < 7%

**sanofi aventis**

Главное — здоровье

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус (рег. номер П № 014855/01 от 21.07.2006).

Представительство АО "Санофи-авентис груп" (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2. Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11. [www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)



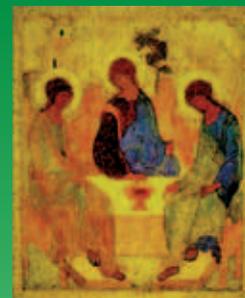
# ЛАНТУС®

инсулин гларгин

**Контроль гликемии 24 часа. День за днем.**



# XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



12–16 апреля 2010 года • Москва

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

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

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

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

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

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

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

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

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

## КОНТАКТЫ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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



### Здравоохранение сегодня

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

### Фармакоэкономика

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

### Доказательная медицина

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

### Непрерывное образование

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

### Форум

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

### Компании и их продукция

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

### Основные рубрики журнала ЭФ

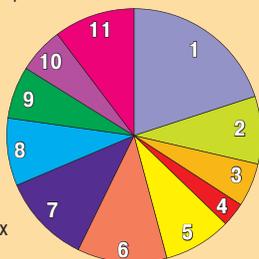
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

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

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

### Структура распространения журнала

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



### Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

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



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

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

№5 октябрь 2009

## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционный совет

**А.М. Мкртумян**,  
научный редактор журнала (Москва)  
**М.Б. Анциферов** (Москва)  
**И.А. Бондарь** (Новосибирск)  
**Г. Р. Галстян** (Москва)  
**С.В. Догадин** (Красноярск)  
**В.С. Задионченко** (Москва)  
**О.М. Лесняк** (Екатеринбург)  
**Е.Л. Насонов** (Москва)  
**А.А. Нелаева** (Тюмень)  
**В.А. Петеркова** (Москва)  
**Н.А. Петунина** (Москва)  
**О.М. Смирнова** (Москва)  
**В.П. Сметник** (Москва)  
**В.А. Терещенко** (Москва)  
**М.В. Шестакова** (Москва)  
**Ю.Ш. Халимов** (Санкт-Петербург)

### Редакция журнала

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

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

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

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

### Контактная информация

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

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Медицинские новости **4**

### тема номера: терапия сахарного диабета типа 2

**А.С. Аметов, Е.В. Карпова**

Оптимальная инсулинотерапия для пациентов с сахарным диабетом типа 2 **6**

### осложнения сахарного диабета

**В.М. Ермоленко, Н.А. Михайлова, С. Батэрдэнэ**

Мирицера в лечении анемии у больных преддиализной диабетической нефропатией **14**

**С.В. Подачина**

Диабетическая периферическая полинейропатия: этиология, патогенез, лечение и профилактика **20**

### клинические исследования

**Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова**

Диагностика субклинического атеросклероза у больных с СПКЯ и возможности лечебного воздействия метформина **26**

### стандарты лечения

**А.М. Мкртумян**

Пиоглитазон занял достойное место в новом Консенсусе ADA|EASD **32**

### лекции для врачей

**М.В. Шестакова, И.В. Глинкина**

LAUREL: ретроспективная программа по применению инсулина гларгин (Лантус®) для лечения пациентов с СД типа 2 в повседневной клинической практике **36**

### опыт регионов

«Наша область знаний востребована сегодняшним временем».  
Интервью с главным эндокринологом Екатеринбургa Н.Ю. Трельской **40**

## Роль энтеровирусной инфекции в развитии сахарного диабета типа 1

**Р**езультаты проведенного опубликованного в журнале *Diabetologia* исследования показали, что энтеровирусное инфицирование часто встречается в панкреатических островках пациентов с диабетом типа 1.

«Энтеровирусная инфекция может быть триггером аутоиммунного воспаления островков (инсулита) и гибели бета-клеток при диабете 1 типа», – утверждают Ноэл Морган (Peninsula Medical School, Plymouth, UK) и коллеги.

Ученые изучили распространенность энтеровирусного капсидного белка vp1 в аутопсийных образцах поджелудочной железы, взятых у 72 пациентов с недавним дебютом диабета типа 1 и 161 человека, составивших контрольную группу. Вирусный белок выявляли методом иммуногистохимического окрашивания. Контрольные образцы включали 25 фрагментов ткани, взятых у взрослых пациентов с диабетом типа 2.

Панкреатические образцы были также иммунологически окрашены в отношении инсулина, глюкагона, двухцепочечной РНК активированной протеинкиназы R (PKR) и антигенов гистосовместимости (МНС) класса I.

Как сообщается в журнале «*Diabetologia*», исследователи обнаружили, что в 44

из 72 образцов, взятых у пациентов с диабетом типа 1, была подтверждена vp1 иммунопозитивность во многих островках, по сравнению лишь с тремя островками в 3 из 50 нормальных неонатальных и детских контрольных образцах. В некоторых островках у 10 из 25 пациентов с диабетом типа 2 также были vp1-иммунопозитивные клетки. Продукция активированной протеинкиназы R (PKR) коррелировала с vp1-позитивностью, что говорит о персистирующей вирусной инфекции островков.

На следующих стадиях исследования необходимо идентифицировать, какие именно энтеровирусы вовлечены в данную ассоциацию и как бета-клетки меняются при инфицировании. Если будет доказана роль инфицирования энтеровирусами в запуске цепи событий, приводящих к аутоиммунному ответу против бета-клеток и их гибели с развитием сахарного диабета типа 1, окончательной целью исследований может быть создание эффективной вакцины, которая могла бы защитить пациентов от инфицирования этими вирусами. Ученые надеются, что это значительно уменьшит количество людей в мире, подверженных развитию сахарного диабета типа 1.

Источник: [www.diabetology.ru/news](http://www.diabetology.ru/news)

## Ученые нашли вещества, которые прекращают выработку жировых клеток

**Я**понские ученые сообщают, что им удалось прекратить образование жировых клеток у мышей с помощью инъекций фатостатина. Толстые мыши, получившие инъекцию фатостатина, перестали толстеть. Также у них понизился уровень холестерина и сахара в крови. Новое вещество практически не дает побочных эффектов. Однако исследователи предупреждают, что инъекция фатостатина – не самый лучший выбор для людей с хроническими метаболическими расстройствами, в частности и теми, которые могут привести к ожирению. Для разработки безопасного лекарства, которое можно будет принимать перорально, потребуются больше исследований. Но сама идея воздействия на генетические переключатели, запускающие производство жира, а именно это и делает, судя по всему, фатостатин, выглядит весьма многообещающей.

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

## Черничный сок поможет противостоять эпидемии диабета и ожирения

**М**едики видят большой потенциал для борьбы с диабетом и ожирением в черничном соке. Биотрансформируемый сок этой лесной ягоды может привести к открытию новых терапевтических агентов от двух опасных болезней, считают канадские исследователи Университета Монктона, Университета Монреаля и Института Арманд-Фраппье. Лабораторные тестирования на мышах с признаками диабета показали, что ягодный сок уменьшает гипергликемию и служит эффективной защитой от дальнейшего сопротивления инсулина и превышения индекса массы тела.

Биотрансформация черничного сока была достигнута благодаря новому штамму бактерий *Serratia vaccini*, выделенных из флоры ягоды и повышающих антиоксидантные свойства черники. Результаты исследования подтвердили, что черничный сок постепенно понижает уровень глюкозы в крови – уже через три дня уровни гликемии у мышей уменьшились на 35%. Выявление полезных активных соединений в чернике позволит открыть новые перспективные молекулы от ожирения и диабета, надеются биологи.

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

## Мужчины с сахарным диабетом имеют пониженный риск рака простаты

**З**авершенное недавно исследование Health Professionals Follow-up Study показало, что мужчины с сахарным диабетом имеют меньший риск рака простаты, чем мужчины в общей популяции.

В среднем сахарный диабет снижает риск этой формы рака на 17%, причем различия становятся достоверными лишь при продолжительности диабета более 1 года.

Ранее другие исследования также выявляли снижение риска рака простаты у людей с диабетом. Однако в них не учитывалось влияние параметров, связанных с образом жизни, и длительности диабета.

Проведенное исследование охватило 46168 мужчин без сахарного диабета и 1613 с диабетом. За период наблюдения с 1986 по 2004 гг. рак простаты был

выявлен у 4511 из них. Пациенты с продолжительностью диабета 1-6, 6-15 и более 15 лет имели соответственно на 18, 25 и 22% меньший риск рака простаты, чем сопоставимые по возрасту и другим параметрам мужчины без диабета. Это снижение риска было максимально выражено до начала эры массового скрининга на PSA (до 1994 г.). При этом сочетание ожирения и диабета еще сильнее снижало риск, чем наличие только диабета или только ожирения. Таким образом, представления об отрицательной взаимосвязи между диабетом и раком простаты подкреплены новыми данными. Изучение биологических механизмов, лежащих в ее основе, может помочь в понимании механизмов развития рака простаты и, вероятно, – в его профилактике.

Источник: [www.diabetology.ru/news](http://www.diabetology.ru/news)

## Менее чем четверть случайно найденных повреждений щитовидной железы – рак

**У** пациентов со случайно обнаруженными повреждениями щитовидной железы на изображениях позитронно-эмиссионной томографии с F-флюородиоксиэтилглюкозой/компьютерной томографии (FDG PET/CT), распространенность злокачественных новообразований составляет приблизительно 23%, показали результаты нового исследования. Фокальное накопление FDG на изображении и высокое стандартизированное значение накопления (SUVmax) увеличивают вероятность злокачественной природы изменений в щитовидной железе, обнаружили Буинг Джо Сонг (Byung Joo Song) и коллеги (The Catholic University of Korea in Seoul).

Эти факторы риска гарантируют дальнейший диагностический поиск с применением ультразвуковой и аспирационной тонкоигольчатой биопсии, пишут авторы в «World Journal of Surgical Oncology». Из числа 2713 пациентов, подвергшихся FDG-PET/CT для подозреваемого или известного рака не щитовидной железы,

и 666 пациентов, подвергающихся оценке общего скринингового состояния здоровья, ученые идентифицировали 285 пациентов (8,4%), обследование которых показало накопление FDG. Распространенность непредвиденных повреждений щитовидной железы была подобна у пациентов, обследуемых по поводу рака (8,7%), и пациентов с подозреваемым или известным раком (8,4%).

Девяносто девять пациентов с фокальным или диффузным накоплением FDG подверглись дальнейшей оценке. Злокачественные образования были найдены в 22 (23,2%) случаях. Риск рака был значительно выше с фокальным накоплением FDG, в сравнении с диффузным накоплением (30,9% vs 6,4%), сообщают исследователи. Доктор Сонг и коллеги также пишут, что среднее значение SUVmax было значительно выше при злокачественных повреждениях щитовидной железы, чем при доброкачественных образованиях, и что SUVmax коррелировалось с размером раковых новообразований.

Источник: Solvay-pharma.ru

## Дневной свет может помочь в борьбе с ожирением

**Б**ританское исследование показало ключевую роль дневного света в активации бурой жировой ткани, способной быстро и эффективно перерабатывать жир в энергию, сообщает ScienceDaily. Активность этой ткани резко снижена у больных ожирением. Бурая жировая ткань обнаруживается в значительных количествах у впадающих в спячку животных и у детей первого года жизни. Она состоит из относительно мелких клеток с большим количеством митохондрий (внутриклеточных структур, ответственных за энергопродукцию). Эти клетки быстро и эффективно перерабатывают жир в энергию, в связи с чем бурая жировая ткань может вырабатывать в 300 раз больше тепла на единицу массы, чем любая другая ткань организма. Как было показано ранее, выращенная из стволовых клеток бурая жировая ткань при введении в организм способна быстро снижать запасы жира, накопленного белой тканью. Исследователи из Университета Ноттингема изучили активность бурой жировой ткани у более чем 3500 человек. Оказалось, что она в среднем выше у женщин и зависит от сезонных колебаний температуры и длительности светлого времени суток. Причем именно дневной свет, а не температура, играет ключевую роль в регуляции этой активности.

Источник: Medportal.ru

## Антиоксиданты в некоторых случаях могут привести к развитию диабета

**А**нтиоксиданты в некоторых случаях могут привести к развитию диабета. К таким выводам привели результаты исследования, опубликованного в журнале Cell Metabolism.

Его авторы во главе с Тони Тиганисом из Университета Монаша в Австралии обнаружили, что небольшие концентрации активных частиц кислорода, являющихся основным типом свободных радикалов в организме, а именно перекиси водорода, могут предохранять организм от развития диабета второго типа, улучшая его способность откликаться на инсулин.

Команда ученых обнаружила, что лабораторные мыши, организм которых был лишен способности сопротивляться небольшим концентрациям активных частиц кислорода, даже на жирной диете сохраняли здоровье, тогда как нормальное функционирование организма неизбежно привело бы к развитию ожирения и, как следствие, диабета. Если же вместе с пищей животные получали и антиоксиданты, у них начинали проявляться первые признаки набирающей обороты гипергликемии.

Являются ли антиоксиданты полезными или вредными для человеческого организма зависит от текущего состояния здоровья каждого отдельного человека. Если организм находится на одной из начальных стадий развития диабета, антиоксиданты могут навредить. Более того, авторы публикации полагают, что терапевтическое увеличение количества свободных радикалов в организме может даже рассматриваться как один из методов предотвращения болезни.

Источник: MIGnews.com

## Компания «Рош» планирует перейти к III фазе клинических исследований препарата для снижения сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом

**Р**езультаты исследования SYNCHRONY, опубликованные в журнале Lancet, подтверждают наличие у препарата Алеглитазар кардиопротективного потенциала. Алеглитазар (aleglitazar) (R1439) – коагонист PPAR (рецепторов активаторов пролиферации пероксисом) предназначен для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с сахарным диабетом типа 2, относящихся к группе высокого риска. Это решение основано на результатах исследования II фазы SYNCHRONY, которые были опубликованы в журнале Lancet и представлены на конференции American Diabetes Association (ADA), проходившей в Новом Орлеане, США. Ожидается, что исследование будет

начато во второй половине 2009 г. SYNCHRONY – плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2 с целью определения оптимальной дозы. Исследование показало, что Алеглитазар обладает сбалансированным синергидным эффектом в отношении контроля над уровнями липидов и глюкозы, а также хорошим профилем безопасности и переносимости.

В ходе исследования III фазы будет выяснено, способен ли ежедневный прием 150 мкг алеглитазара снизить уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также частоту не приведших к смерти инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Источник: www.medlinks.ru

А.С. АМЕТОВ,  
Е.В. КАРПОВА

Российская  
медицинская академия  
последипломного  
образования Росздрава,  
Москва

# Оптимальная инсулинотерапия для пациентов с сахарным диабетом типа 2

*Сахарный диабет (СД) характеризуется развитием специфических микро- и макрососудистых осложнений. Известно, что больные СД страдают от сосудистых, неврологических и органоспецифических нарушений, связанных с основным заболеванием. Частота, тяжесть и прогрессирование многих осложнений связаны не только с длительностью заболевания, но и со степенью гипергликемии и обусловленных ею метаболических нарушений. Конечно, есть и другие факторы, влияющие на остроту осложнений, а также на заболеваемость и смертность.*

**В** настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль СД типа 2 может свести до минимума или предотвратить развитие многих из связанных с ним осложнений.

Следует отметить, что стратегии, которые были разработаны в последнее время, действительно позволили улучшить гликемический контроль у больных СД. Результаты, полученные в рамках исследования «Контроль за диабетом и его осложнениями» (DCCT) продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии в среднем на 50%. Кроме того, результаты данного исследования четко продемонстрировали, что агрессивный контроль гликемии наряду с нормализацией показателей артериального давления значительно снижает риск развития ишемической болезни

сердца, цереброваскулярных заболеваний и периферической ангиопатии у больных СД типа 2. Таким образом, были закончены споры о необходимости обеспечения хорошего гликемического контроля в плане предотвращения долгосрочных осложнений.

В развитие исследования DCCT в 1994 г. был инициирован клинический протокол EDIC (The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications), в котором приняли участие 1375 пациентов с СД типа 1 из 1425 пациентов, участвовавших в исследовании DCCT. Необходимо особо отметить, что несмотря на некоторое ухудшение показателей гликемического контроля у этих пациентов было четко зафиксировано сохранение достигнутых в рамках DCCT клинических эффектов, что позволило сделать заключение о наличии у больных СД сосудистой или метаболической памяти. Кроме того, было выдвинуто предположение, что чем быстрее будут достигнуты цели лечения и чем дольше они будут зафиксированы, тем более значимы могут быть проявления метаболической и сосудистой памяти. Несомненно, что механизмы формирования метаболической или сосудистой памяти нуждаются в детальном изучении.

Результаты, полученные в рамках исследований DCCT и EDIC, явились хорошим стимулом применения аналогичного подхода по отношению и к больным СД типа 2.

Таким образом, настало время расширения или переопределения концепции терапии при СД, целью которой должно быть снижение ри-

ска развития и прогрессирования осложнений диабета посредством реализации программы мероприятий по уменьшению сосудистого риска на регулярной, долгосрочной основе.

Как известно, причиной развития и прогрессирования осложненного заболевания является именно хроническая гипергликемия (4), поэтому жесткий контроль гликемии является в настоящий момент основой профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД. До недавнего времени доминирующее значение имели только уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и показатели гликемии натощак (5). По последним данным результатов международных исследований, ведущая роль в достижении целевых значений показателей HbA1c принадлежит уровню постпрандиальной гликемии (6-12). Доказано, что гипергликемия после еды тесно связана с развитием макрососудистых осложнений диабета, а также является ранним признаком СД типа 2. Из результатов исследования DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) следует, что гипергликемия через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой достоверно увеличивала риск смерти от любых причин, в то время как повышенный уровень гликемии натощак имел меньшее прогностическое значение.

В таблице 1 представлены последние работы по взаимосвязи постпрандиальной гликемии и

**Таблица 1. Взаимосвязь постприандиальной гликемии и сердечно-сосудистой заболеваемости**  
(адаптировано из A. Ceriello. Diabetes 2005; 54 (1): 1-7)

Honolulu Heart Program, 1987	Показатели 1-часовой гликемии определяют показатели сердечно-сосудистой заболеваемости
Diabetes Intervention Study, 1996	Постприандиальная гликемия, а не гликемия натощак ассоциируется с сердечно-сосудистой заболеваемостью
Chicago Heart Study, 1997	2-часовая постприандиальная гликемия определяет показатели смертности от всех причин
Coutinho et al., мета-анализ, 1999	Гликемия через 2 часа после еды ассоциируется с сердечно-сосудистой заболеваемостью
Whitehall Study, Paris prospective Study & Helsinki Policemen Study long-term follow up, 1998	2-часовая постприандиальная гликемия определяет смертность от любых причин и сердечно-сосудистую смертность
Исследование Hoorn, 1999	2-часовая гликемия лучше определяет показатели смертности, чем HbA1c
DECODE, 1999	2-часовая постприандиальная гликемия, но не гликемия натощак ассоциируется с повышением риска смертности

сердечно-сосудистой заболеваемости.

Хорошо известно, что гипергликемия при СД типа 2 тесно связана с двумя патофизиологическими дефектами: инсулинорезистентностью и дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которые приводят к повышению уровня сахара крови. Прогрессирующее снижение функционального резерва  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит в конечном итоге к дефициту эндогенной секреции инсулина. Поэтому со временем  $\beta$ -клетки становятся неспособными обеспечить адекватную секрецию инсулина для поддержания хорошего метаболического контроля. Следовательно, с течением времени многим пациентам с СД типа 2, кроме соблюдения диеты, дозированной физической нагрузки и применения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с позиции современных жестких критериев метаболических процессов для поддержания оптимального гликемического контроля может потребоваться инсулинотерапия с целью предупреждения острых и поздних осложнений заболевания.

Однако назначение инсулинотерапии связано с определенными проблемами как для больных, так и для врачей. Очень часто пациенты негативно относятся к этому методу лечения из-за боязни инъекций, сложностей обучения технике инсулинотерапии, а также из-за страха перед гипогликемией и увеличением массы тела (18). У врачей в большинстве случаев просто не хватает времени и ресурсов для обучения пациентов и для последующего тщательного наблюдения

за больными, переведенными на инсулинотерапию. Поэтому решить эти проблемы, вероятно, возможно только с помощью современных препаратов инсулина, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, а также с помощью усовершенствованных систем доставки инсулина.

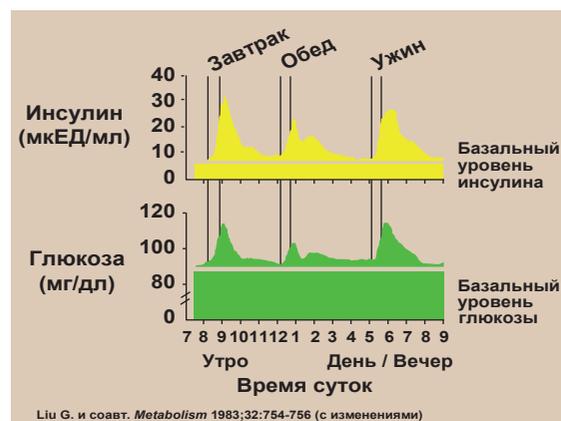
Основной целью инсулинотерапии у пациентов с СД типа 2 является коррекция инсулинодефицита моделированием нормальной секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, избегая гипер- или гипогликемии. Понятно, что успех назначенной инсулинотерапии зависит от того, насколько близко мы можем воссоздать собственную физиологическую секрецию во время еды для контроля постприандиальной гликемии (ППГ) и базальную секрецию для контроля тощачковой гликемии (ГКН), а также гликемии между приемами пищи (рисунок 1).

В настоящее время для пациентов, которые не нуждаются или не готовы к использованию интенсивных режимов инсулинотерапии, реальной альтернативой является использование готовых смесей, которые обеспечивают удобный, эффективный и безопасный режим инсулинотерапии.

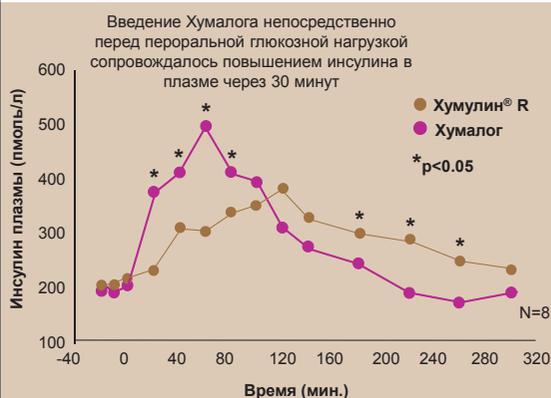
Таким образом, основными причинами разработки готовых смесей на основе аналогов человеческого инсулина были наличие одновременного эффективного и простого в применении комбинированного препарата и использование физиологических преимуществ аналога инсулина ультракороткого действия.

Одним из наиболее удачных примеров реализации такого подхода является инсулин Хумалог® Микс™ 25 (Eli Lilly, США), представляющий собой готовую смесь из 75% протаминизированной суспензии инсулина лизпро и 25% инсулина лизпро (Хумалог®). Протаминизированный компонент обеспечивает потребность в базальном инсулине, так как является аналогом инсулина средней продолжительности действия, а компонент с ультракоротким действием контролирует колебания постприандиальной гликемии.

Использование готовых смесей инсулина в различных странах сильно варьируется: от более 60% всех используемых инсулинов в Германии до 20-30% в Канаде и США (13). В большинстве стран отмечается устойчивая тенденция к увеличению использования именно смешанных инсулинов. Готовые смеси позволяют максимально индивидуализировать лечение. Кроме того, данные современных

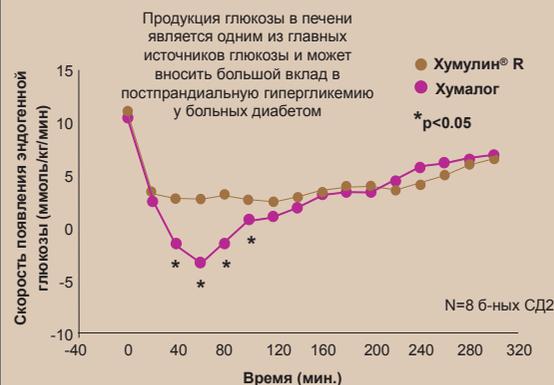


**Рисунок 1. Соответствие инсулинового и гликемического профилей в норме**



Данные из Bruttomesso D et al. *Diabetes* 1999;48:99-105.

**Рисунок 2. Хумалог® восстанавливает ранний пик инсулина у пациентов с диабетом типа 2**



Данные из Bruttomesso D et al. *Diabetes* 1999;48:99-105.

**Рисунок 3. Хумалог® подавляет эндогенную продукцию глюкозы у пациентов с СД типа 2 после приема 50 г глюкозы**

зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют, что готовые смеси на основе аналогов человеческого инсулина, состоящие из ультракороткого и пролонгированного инсулинов, обеспечивают такой же контроль гликемии, как и при использовании более интенсивных режимов инсулинотерапии у пациентов с СД типа 2.

Ультракороткие аналоги, входящие в состав современных инсулиновых смесей имеют фармакокинетические и фармакодинамические свойства, близко повторяющие профиль действия эндогенной прандиальной секреции инсулина, что обеспечивает адекватное снижение сахара крови после приема пищи. По сравнению с простым человеческим инсулином ультра-

роткий компонент смеси действует гораздо быстрее и тем самым обеспечивает лучший контроль постпрандиальной гликемии (7). Более того, поскольку вариабельность абсорбции и клиренса менее выражена, аналоги инсулина ультракороткого действия обеспечивают более близкий к физиологическому сахароснижающему профилю по сравнению с простым человеческим инсулином (15-17).

Стоит заметить, что у некоторых пациентов готовые смеси могут поддерживать хороший гликемический контроль в течение длительного периода заболевания. Таким образом, смешанные инсулины на основе аналогов человеческого инсулина удобны в применении в отношении приема пищи и количества инъекций, повышая тем самым качество жизни пациентов, а также обеспечивают имитацию физиологической секреции инсулина.

Готовые смеси инсулинов наиболее удобны для пациентов со стабильным режимом дня и питания, а также лиц пожилого возраста. Хорошо известно, что одним из недостатков человеческого инсулина является необходимость его введения за 30-40 минут до приема пищи для того, чтобы пик концентрации инсулина в плазме совпадал с максимальным подъемом уровня постпрандиальной гликемии.

Однако практика показывает, что в реальной жизни большинство пациентов такой режим введения короткого инсулина не соблюдает, что отрицательно сказывается на эффективности и безопасности инсулинотерапии. Поэтому важно отметить, что введение Хумалог® Микс™ 25 возможно как непосредственно перед едой, так и в течение 15 минут после приема пищи. Входящий в состав смеси ультракороткий аналог инсулина Хумалог восстанавливает ранний пик секреции инсулина после приема пищи и подавляет эндогенную секрецию глюкозы печенью (рисунки 2, 3). Подобная гибкость применения инсулина повышает качество жизни и обеспечивает высокую комплаентность пациентов в лечении СД типа 2.

Необходимо отдельно отметить категорию пожилых пациентов с СД

типа 2, у которых использование интенсифицированной инсулинотерапии с частым измерением уровня гликемии практически невозможно из-за сложностей в обучении, а также из-за высокого риска гипогликемий. Этим больным необходим удобный и простой режим инсулинотерапии, который не только бы улучшал метаболический контроль диабета, но и минимизировал риск развития гипогликемий.

Введение инсулина после приема пищи может быть особенно удобным как раз для пожилых пациентов, которые часто забывают сделать инъекцию перед едой. Так, M. Herz et al. (2001) проведено открытое, 16-недельное исследование с параллельными группами больных СД типа 2 в возрасте от 60 до 80 лет, получающих препараты сульфонилмочевины и имеющих недостаточную компенсацию диабета (уровень HbA1c в 1,2 раза выше верхней границы целевых значений). Пациенты были рандомизированы в две группы. Первая группа получала инсулин Хумалог® Микс™ 25 непосредственно перед едой (n = 37), а вторая – в течение 15 минут (n = 35) после начала приема пищи. Важно отметить, что как средний уровень HbA1c, так и уровень глюкозы крови, а также масса тела в двух группах исходно не различались. В конце исследования уровень HbA1c в группах, вводивших инсулин до и после приема пищи, был одинаковым (8,54 ± 0,22%). Средние дозы инсулина в группах, получавших инсулин до и после еды, составили 0,42 ± 0,03 ЕД/кг и 0,51 ± 0,03 ЕД/кг соответственно (p = 0,033). Не менее важно, что масса тела у пациентов с СД типа 2 в конце исследования по сравнению с исходными показателями достоверно не различалась (1,14 ± 0,46 кг и 0,89 ± 0,53 кг, p = 0,727). Частота эпизодов гипогликемии, которая оценивалась при уровне глюкозы крови ниже 3 ммоль/л, была низкой, особенно при введении инсулина после приема пищи (0,56 ± 0,42 эпизода/30 дней и 0,06 ± 0,04 эпизода/30 дней, p = 0,236) (таблица 2). Таким образом, введение Хумалог® Микс™ 25 как до, так и после приема пищи

обеспечивает сопоставимую компенсацию диабета при небольшом увеличении массы тела и низкой частоте эпизодов гипогликемий. Помимо этого, введение Хумалог® Микс™ 25 после еды является безопасным и эффективным способом введения инсулина, что особенно актуально при инсулинотерапии у пожилых пациентов с СД типа 2 (1).

Интересные данные получены в специальном исследовании, проводимом в 12 диабетологических центрах Европы, целью которого являлось определение возможностей по повышению эффективности комбинированной терапии СД типа 2 (19). В 40-недельном рандомизированном открытом исследовании 97 пациентов с СД типа 2, у которых на фоне терапии ПССП в комбинации с инсулином НПХ или смесью человеческих инсулинов не удавалось добиться удовлетворительного контроля диабета, разделены на 2 группы. Исследование включало вводный период продолжительностью 4-8 недель, во время которого все пациенты получали инсулин НПХ в однократном режиме перед сном и метформин в дозе 1500-2550 мг/сут. в 2-3 приема. Все другие сахароснижающие препараты для лечения СД отменялись. В дальнейшем пациенты были распределены на две группы: одна группа пациентов в течение 16 недель получала терапию Хумалог® Микс™ 25, который назначался перед завтраком и ужином в комбинации с метформинном (1500-2550 мг/сут.). Затем пациенты переводились на лечение инсулином гларгин в однократном режиме перед сном в комбинации с метформинном в той же дозировке в течение последующих 16 недель. Вторая группа больных получала лечение в обратной последовательности. Было показано, что уровень HbA1c у пациентов, получавших инсулин Хумалог® Микс™ 25, оказался достоверно ниже ( $7,54 \pm 0,87\%$ ), чем при применении инсулина гларгин ( $8,14 \pm 1,03\%$ ) (рисунок 4). Уровни постпрандиальной гликемии после основных приемов пищи также были достоверно ниже при применении Хумалог® Микс™ 25 в комбинации с метформинном (рисунок 5). В то же время необходимо

отметить, что показатели уровня глюкозы крови натощак оказались достоверно ниже при лечении инсулином гларгин в комбинации с метформинном.

Необходимо отметить, что несмотря на более низкий уровень гликемии в 3 часа ночи на фоне терапии инсулином Хумалог® Микс™ 25 в комбинации с метформинном, частота ночных гипогликемий при этом была достоверно ниже ( $0,14 \pm 0,49$  эпизодов на 1 пациента за 30 дней), чем при комбинированной терапии инсулином гларгин с метформинном ( $0,34 \pm 0,85$  эпизодов на 1 пациента за 30 дней). Однако общая частота гипогликемий была примерно одинаковой ( $0,61 \pm 1,41$  и  $0,44 \pm 1,07$  эпизодов на 1 пациента за 30 дней, при применении инсулинов Хумалог® Микс™ 25 и гларгин, соответственно).

Таким образом, применение смеси инсулинов Хумалог® Микс™ 25 в комбинированной терапии с метформинном у пациентов с СД типа 2 в режиме двух инъекций в сутки позволяет регулировать не только уровень гликемии натощак и перед основными приемами пищи, но и постпрандиальные колебания глюкозы крови. Это, безусловно, повышает эффективность лечения пациентов с СД типа 2, что положительно отражается на их качестве жизни.

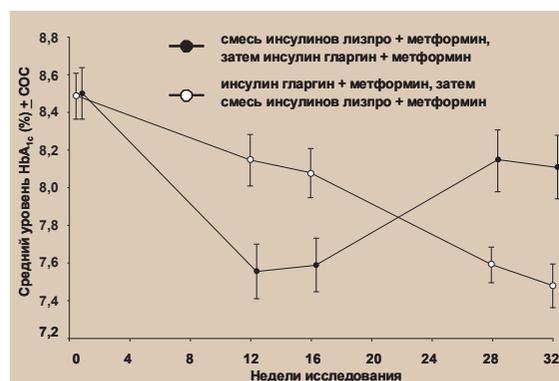
Одним из важнейших показателей безопасности, характеризующих лечение инсулинами, являются частота и тяжесть гипогликемий. Хорошо известно, что по мере улучшения контроля гликемии возрастает и частота развития эпизодов гипогликемии.

Основной целью исследования M. Herz и соавт., опубликованном в 2002 г., было сравнение гликемического контроля и частоты гипогликемий для Хумалог® Микс™ 25 по

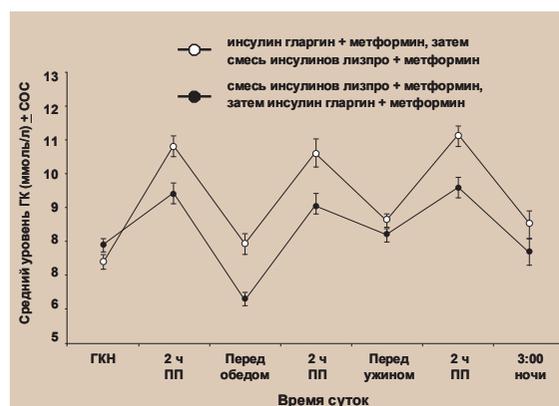
сравнению с глибенкламидом при сравнении препрандиального и постпрандиального введения готовой смеси Хумалог® Микс™ 25 у наиболее сложной группы пациентов 60-80 лет с СД типа 2 и персистиру-



Измерения гликемии	Введение инсулина перед едой, моль/л	Введение инсулина после еды, моль/л	P
Натощак	$8,27 \pm 0,34$	$8,07 \pm 0,31$	0,672
Через 2 часа после завтрака	$9,32 \pm 0,44$	$10,13 \pm 0,60$	0,280
Перед ужином	$9,72 \pm 0,52$	$9,81 \pm 0,40$	0,896
Через 2 часа после ужина	$9,79 \pm 0,42$	$10,45 \pm 0,47$	0,385
Всего за день	$9,27 \pm 0,42$	$9,61 \pm 0,39$	0,555



**Рисунок 4. Динамика уровня HbA1c у пациентов с СД типа 2, получавших лечение в различной последовательности (Хумалог® Микс™ 25 + метформин в течение 16 нед., затем инсулин гларгин + метформин также в течение 16 нед.; или инсулин гларгин + метформин в течение 16 нед., затем Хумалог® Микс™ 25 + метформин также в течение 16 нед.)**



**Рисунок 5. Средние значения уровней глюкозы крови в течение суток (по данным 7-точечного гликемического профиля) через 16 недель терапии**

ющими гипогликемиями на терапии препаратами сульфонилмочевины. В этом 16-недельном открытом исследовании с параллельными группами пациенты случайным образом распределялись по группам с двумя возможными видами терапии: глибенкламид 15 мг/сут. (или до максимальной дневной дозы) и Хумалог® Микс™ 25. Группа Хумалог® Микс™ 25 была случайным образом разделена на подгруппы с препрандиальными (непосредственно перед завтраком и ужином) и постпрандиальными (в течение 15 мин. после начала завтрака и ужина) инъекциями препарата. Основными клиническими исходами были гликемический контроль и частота гипогликемий. В общей сложности было рандомизировано 143 пациента; 127 исследование завершили. Изменения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного уровня до конечного значения было значительно выше в группе терапии Хумалог® Микс™ 25, чем в группе глибенкламида (среднее  $\pm$  CO,  $-1,14 \pm 0,18\%$ , по сравнению с  $-0,36 \pm 0,15\%$ ,  $p = 0,001$ ). Изменения HbA1c для препрандиального и постпрандиального введения Хумалог® Микс™ 25 значимого различия не имели ( $-1,20 \pm 0,26\%$ , по сравнению с  $-1,08 \pm 0,26\%$ ,  $p = 0,748$ ). Глюкоза в плазме крови (ГПК) натощак, 2-часовая постпрандиальная ГПК и средние дневные снижения ГПК были выше в группе терапии Хумалог® Микс™ 25, чем в группе терапии глибенкламида ( $p < 0,001$ ); не было выявлено различий между препрандиальными и постпрандиальными инъекциями Хумалог® Микс™ 25 в отношении любого из этих параметров. Частота гипогликемий возросла в группе Хумалог® Микс™ 25 на  $0,17 \pm 0,02$  эпизода на 1 пациента за 30 дней, но не изменилась при терапии глибенкламидом ( $p = 0,077$ ). Масса тела увеличилась на  $1,02 \pm 0,35$  кг в группе терапии Хумалог® Микс™ 25 и снизилась на  $0,85 \pm 0,18$  кг в группе терапии глибенкламидом ( $p < 0,001$ ). По сравнению с глибенкламидом терапия готовой инсулиновой смесью Хумалог® Микс™ 25 значительно улучшала показатели гликемического контроля у пациентов с СД типа 2 из

старшей возрастной группы. Введение этого инсулина после принятия пищи не приводило к ухудшению гликемического контроля и хорошо переносилось пациентами. Приведем данные исследования (Tirgoviste C.I. и соавт., 2003), основной целью которого было сравнение показателей средних колебаний постпрандиальной гликемии после завтрака и ужина при терапии смесью Хумалог® Микс™ 25 и пероральной сахароснижающей терапии глибенкламидом у пациентов с СД типа 2. Также вторичными задачами было сравнение двух видов терапии по следующим параметрам: гликированный гемоглобин, глюкоза в плазме крови натощак, глюкоза в плазме крови перед ужином, частота гипогликемий, масса тела, удовлетворенность терапией (по данным опроса).

Описанное исследование является рандомизированным, открытым, с параллельными группами сравнением режимов двух терапий у пациентов с СД типа 2. Данное исследование состояло из двух периодов. Вводный период продолжался  $10 \pm 7$  дней; все пациенты принимали глибенкламид. Период лечения продолжался 16 недель. Пациенты были случайным образом распределены в группы, где они получали либо глибенкламид 15 мг/сут., либо переводились на терапию Хумалог® Микс™ 25 перед завтраком и ужином. Оценка гликемического контроля проводилась по показателю HbA1c, показателям самоконтроля гликемии в плазме крови по 4 точкам и отчетам пациентов о случаях гипогликемии. Каждый участник заполнил опросный лист по степени удовлетворенности терапией. Участвовало 175 пациентов из двух стран: Румыния – 100 пациентов и Россия – 75 пациентов. 85 были рандомизированы в группу терапии Хумалог® Микс™ 25 и 90 – в группу с глибенкламидом. Анализ эффективности был проведен по данным 172 пациентов. Не было различий между группами терапии по демографическим параметрам (возраст, пол, рост, масса тела, индекс массы тела) и параметрам эффективности (HbA1c и показатели гликемии по данным самоконтроля). Средний

возраст был  $59,5 \pm 8,2$  лет; 35,5% (61/172) пациентов были мужчинами. Средний индекс массы тела был  $27,2$  кг/м<sup>2</sup>. Средняя длительность СД типа 2 –  $10,2 \pm 6,6$  лет, средняя продолжительность терапии препаратами сульфонилмочевины –  $5,8 \pm 5,9$  лет. Средние уровни HbA1c и гликемии натощак были соответственно  $10,07 \pm 1,4\%$  и  $11,6 \pm 2,8$  ммоль/л в группе терапии глибенкламидом и  $9,85 \pm 1,2\%$  и  $12,2 \pm 2,9$  ммоль/л – в группе терапии Хумалог® Микс™. В конце исследования все параметры эффективности улучшились больше в группе терапии Хумалог® Микс™ (HbA1c, показатели гликемии натощак и постпрандиальной гликемии). Средний HbA1c был значительно ниже в группе терапии Хумалог® Микс™, чем в группе терапии глибенкламидом (Хумалог® Микс™,  $8,5 \pm 1,3\%$ ; глибенкламид,  $9,4 \pm 1,8\%$ ;  $p = 0,001$ ). Для всех значений гликемии по данным самоконтроля в группе с Хумалог® Микс™ наблюдалось более значительное снижение от исходных уровней:  $-1,4\%$  по сравнению с  $-0,7\%$  для HbA1c, ( $p = 0,004$ );  $-2,8$  ммоль/л по сравнению с  $-1,1$  ммоль/л для глюкозы в плазме крови натощак ( $p < 0,01$ );  $-5,1$  ммоль/л по сравнению с  $-1,7$  ммоль/л для утренней 2-часовой постпрандиальной глюкозы в плазме крови ( $p < 0,001$ );  $-2,2$  ммоль/л по сравнению с  $-0,8$  ммоль/л для вечерней препрандиальной глюкозы в плазме крови ( $p < 0,05$ );  $4,4$  ммоль/л по сравнению с  $-1,5$  ммоль/л для вечерней 2-часовой постпрандиальной глюкозы в плазме крови ( $p < 0,001$ ). Процент пациентов, испытывавших не менее одного эпизода гипогликемии, был, как и ожидалось, выше в группе с Хумалог® Микс™ (44,7 по сравнению с 10,3%;  $p = 0,01$ ). Пациенты были более удовлетворены терапией Хумалог® Микс™, чем глибенкламидом, по данным взвешенного комбинированного индекса опросника степени удовлетворенности терапией ( $2,0 \pm 1,3$  по сравнению с  $0,7 \pm 1,3$ ). Таким образом, авторы сделали вывод о том, что когда более не удается поддерживать гликемический контроль при помощи пероральных сахароснижающих препаратов,



**Микс 25™**  
**Хумалог™**

Инсулина лизпро (ДНК-рекомбинантного) в растворе 25%  
Инсулина лизпро протамина в суспензии 75%

**Удобное решение, обеспечивающее контроль как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии всего двумя инъекциями в сутки**

- Удобно и просто интенсифицировать инсулинотерапию
- Эффективнее продленных инсулинов и инсулинов средней продолжительности действия, при сопоставимой или большей безопасности<sup>1,2,3</sup>
- Удобство введения до или после еды

**ХумаПен™**  
**ЛЮКСУРА**



**Стильная, точная и надежная шприц-ручка:**

- Легко обучить
- Легко научиться
- Легко пользоваться

**Для пациентов на базальном инсулине, не достигающих целевых значений гликированного гемоглобина за счет высоких показателей постпрандиальной гликемии**



**Именно неконтролируемая постпрандиальная гликемия оказывает большее влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, чем гликемия натощак<sup>4</sup>**

**Хума**

1. Malone JK et al. Clin Ther 2004; 26(12):2034-2044; 2. Malone JK et al. J Appl Ther Res 2004;4: 19-26; 3. Roach P et al. Diabetes Care 1999;22(8):1258-1261; 4. Stratton IM et al. BMJ 2000;321:405-412

терапия инсулином должна рассматриваться как следующий вариант лечения. Терапия Хумалог® Микс™ обеспечивала хороший общий гликемический контроль, а также удовлетворенность пациентов терапией.

Таким образом, готовая смесь инсулина лизпро Хумалог® Микс™ обладает сопоставимым профилем безопасности с другими препаратами инсулина, включая прогрессирование осложнений сахарного диабета и наличие антител к инсулину (2, 3, 14). Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы относительно безопасности препарата:

- оба инсулина, входящие в состав препарата, хорошо переносятся;
- оба инсулина обладают сопоставимыми профилями побочных эффектов;
- не было описано случаев тяжелых гипогликемических состояний или серьезных побочных эффектов;
- не возникало каких-либо вопросов об аспектах безопасности препаратов.

Преимущества применения Хумалог® Микс™ включают в себя:

- удобство и точность готовых смесей инсулинов в отличие от самостоятельного смешивания;
- быстрое начало действия;
- инъекции ближе ко времени принятия пищи;
- имитация естественного физиологического профиля;
- легкий переход с Хумулина 70/30 – «единица на единицу».

Инсулин лизпро Хумалог® Микс™ обладает ультракоротким действием, что характеризуется более быстрым началом действия (через 10-15 мин. после инъекции), более ранним пиком действия (через 60 мин. после введения) и более коротким периодом сахароснижающего действия (около 4 ч) по сравнению с обычным человеческим инсулином. Таким образом, ультракороткий аналог имеет более физиологический временной профиль активности, чем применяемые в настоящее время обычные инсулины короткого действия. Кроме того, согласно результатам исследования, выполненным в ФГУ «Эндокрино-

логический научный центр Росмедтехнологий», при введении инсулина лизпро наблюдалась достоверно меньшая внутрииндивидуальная вариабельность. Следствием этого стала возможность лучшей предсказуемости сахароснижающего действия при многократном введении одинаковых доз одному и тому же пациенту и, помимо этого, возможность лучшего подбора дозы для разных пациентов.

Следует отметить, что клиническая эффективность инсулинотерапии определяется не просто снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), а снижением уровня HbA1c без увеличения риска развития сопутствующих гипогликемий. При терапии с использованием инсулиновых аналогов короткого действия отмечаются более быстрое всасывание аналогов, снижение риска гипогликемий, положительное влияние на показатели гликемии до и после приема пищи, а также эффективность терапии с использованием шприц-ручек и помповой терапии, которая является наиболее физиологической инсулинотерапией. Хумалог® Микс™ включен в список Б и может использоваться при лечении беременных и кормящих женщин, так как является одним из самых безопасных инсулиновых препаратов с наиболее длительным опытом применения в клинической практике.

Дополнительным преимуществом инсулина Хумалог® Микс™, повышающим приверженность инсулинотерапии, является возможность его введения непосредственно перед приемом пищи или сразу после приема пищи. Такой режим более удобен для пациентов, так как создает определенный временной резерв для введения и обеспечивает возможность поддержания эффективного контроля гликемии.

Терапия Хумалог® Микс™ эффективно снижает показатели постпрандиальной гликемии и таким образом способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД типа 1 и 2. Установленным фактом является улучшение постпрандиального контроля у пациентов с СД типа 1 при терапии Хумалог® Микс™

(20, 21). Этот факт связан с быстрой скоростью абсорбции Хумалог® Микс™ (инсулина лизпро) после подкожной инъекции вследствие низкой склонности инсулина лизпро к комплексованию в месте инъекции (22, 23). Терапия инсулином лизпро также ассоциируется с более низкой, по сравнению с обычным человеческим инсулином, частотой гипогликемических эпизодов (20, 21). В исследовании P. Ebeling et al. (1997) переход пациентов с Хумулина Регуляр на инсулин лизпро Хумалог® Микс™ в качестве прандиального инсулина сопровождался значительным снижением средней гликемии в течение дня и уровней HbA1c, без повышения частоты гипогликемических эпизодов. Корректировка дозы заключалась в снижении дозы перед приемами пищи с увеличением базальной и общей дозы, а также количества инъекций базального инсулина. Быстрая скорость абсорбции и узкий пик действия инсулина лизпро (22, 23), а также повышение дозы базального инсулина могут объяснить снижение дозы до еды по сравнению с обычным человеческим инсулином. В то время как уровни постпрандиальной гликемии служат в качестве указателя для коррекции доз инсулина перед приемами пищи, следует опираться на показатели гликемии до еды при корректировке режима базального инсулина. Большая гибкость, ассоциирующаяся с терапией Хумалог® Микс™ – инсулином лизпро, – инъекция прямо перед едой, во время или сразу после приема пищи, рассматривается в качестве одного из основных преимуществ. Это наблюдение получило подтверждение в том факте, что свыше 80% пациентов решили, что режим интенсивной терапии инсулином лизпро в сочетании с базальным инсулином НПХ сопоставим или лучше, чем терапия обычным человеческим инсулином.

Таким образом, препаратом выбора для коррекции постпрандиальной гликемии и снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости является Хумалог® Микс™, самый первый и самый проверенный аналог инсулина ультракороткого действия с самой длительной

историей безопасного применения. После серии из 4 публикаций в журнале «Diabetologia», который является официальным журналом Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) на тему риска развития онкологической патологии при назначении аналогов инсулина (в основном это относилось к назначению аналога инсулина длительного действия гларгина (Лантус) и его возможной взаимосвязи с раком), EASD было представлено заключение о том, что представленные результаты не являются исследованиями с окончательными выводами, а необходимы будущие исследования в этом направлении, и EASD не рекомендуют отменять терапию инсулином гларгин на основании данных этих исследований. В связи с этим и для того, чтобы предоставить полную информацию по

любым аспектам, мы приводим последние данные об исследованиях митогенного потенциала инсулина Хумалог® Микс™ (инсулин лизпро).

### ИНСУЛИН ЛИЗПРО: ИССЛЕДОВАНИЯ МИТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА

В нескольких исследованиях *in vitro* оценивали митогенный потенциал аналогов инсулина в нормальных и трансформированных клетках. Исследования показали, что инсулин лизпро может обладать несколько более высоким сродством к рецептору ИФР-1, но по всем остальным параметрам митогенной активности сходен с человеческим инсулином. Инсулин лизпро продемонстрировал сходную с человеческим инсулином способность связываться с рецептором инсулина и в 1,5 раза более высокую, чем у че-

ловеческого инсулина, аффинность в отношении рецептора ИФР-1. Несмотря на это несколько более высокое сродство к рецептору ИФР-1, в клетках остеосаркомы человека у инсулина лизпро был более низкий, чем у человеческого инсулина (100%), митогенный потенциал (66% ± 10%), сопоставимый с митогенным потенциалом инсулина аспарт (58% ± 22%) (24). Кроме того, по скорости диссоциации с рецептором инсулин лизпро не отличался от человеческого инсулина (25). В исследовании с использованием эпителиальных клеток молочной железы человека продемонстрировано сходство митогенного потенциала инсулина лизпро и простого человеческого инсулина (25). Два дополнительных исследования инсулина лизпро *in vitro* не выявили признаков его повышенной митогенности (26, 27). 

## Литература

1. ABSTRACT BOOK: 61st Scientific Sessions: Friday, June 22-Tuesday, June 26 2001: Pennsylvania Convention Center; Philadelphia, Pennsylvania: Abstracts: Published Only: Clinical Diabetes, Therapeutics / New Technologies.
2. Strack T., Roach P., Anderson J. et al. Improved glycemic control with self-prepared mixtures of insulin lispro and a new sustained-release lispro formulation, NPL. Diabetes, 1998, 47 (suppl.1): A62.
3. Malone J.K., Trautmann M., Arora V. et al. Less nocturnal hypoglycemia during treatment with evening administration of Humalog Mix 25, a lispro/intermediate insulin mixture. Diabetic Medicine, 1998, 15 (Suppl 2): S34.
4. Niskanen L., Turpeinen A., Penttilä I., Uusitupa M.I. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. Diabetes Care 1998; 21(11): 1861-1869.
5. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29(8): 1963-1972.
6. Sorkin J.D., Muller D.C., Fleg J.L., Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. Diabetes Care 2005; 28(11): 2626-2632.
7. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28(2): 103-117.
8. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A. et al. Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. Biochem Biophys Res Commun 2005; 336(1): 339-345.
9. Levitan E.B., Song Y., Ford E.S., Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. Arch Intern Med 2004; 164(19): 2147-2155.
10. Hanefeld M., Cagatay M., Petrowitsch T., Neuser D., Petzinna D., Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25(1): 10-16.
11. Woerle H.J., Neumann C., Zschau S., Tenner S., Irsigler A., Schirra J. et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes: Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. Diabetes Res Clin Pract 2007.
12. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F., Fuecker K., Henkel E., Temelkova-Kurktschiew T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis 1999; 144(1): 229-235.
13. Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Цели и задачи инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2: место готовых смесей инсулина. Consilium Medicum, 2003; том 5, №9: 491-494.
14. Roach P., Trautmann M., Arora V. et al. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro Mix 25 and insulin lispro Mix 50. Clinical Therapeutics, 1999a, 21; 523-534.
15. Rolla A.R. Insulin analog mixes in the management of type 2 diabetes mellitus. Pract Diabetol. 2002; 21: 36-43.
16. Roach P., Woodworth J.R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 1043-1057.
17. Jacobsen L.V., Sogaard B., Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56: 399-403.
18. Koritkowsky M. When oral agents fail: Practical barriers to starting insulin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26 (Suppl 3): S18-S24.
19. Malone J.K., Bai S., Campaigne B.N., Reviriego J., Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. Diabet. Med. 2005; 22: 374-381.
20. Garg S.K., Carmain J.A., Braddy K.C., Anderson J.H., Vignati L., Jennings M.K., Chase H.P., 1996: Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs. Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 13: 47-52.
21. Pflutzer A., Kustner E., Forst T., Schulze-Schleppinghoff B., Trautmann M., Haslbeck M., Schatz H., Beyer J. the German Insulin Lispro/IDDM Study Group: Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. 1996 Exp Clin Endocrinol 104: 25-30.
22. Howey D.C., Bowsher R.R., Brunelle R., Woodworth J.R.: (Lys (B28), Pro(B29)-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. 1994 Diabetes 43: 396-40.
23. Ebeling P., Jansson, Per-Anders, Smith, Ulf, Lalli Carlo, Bolli Geremia B.; Koivisto, Veikko A. Strategies Toward Improved Control During Insulin Lispro Therapy in IDDM: Importance of basal insulin 1997 Diabetes Care Volume 20(8), August 1997: 1287-1289.
24. Kurtzhals P., Schaffer L., Sorenson A. et al. Correlation of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes, 2000; 49: 999-1005.
25. Slieker L.J., Brooke G.S., DiMarchi R.D. et al. Modifications in the B10 and B26-B30 regions of the B chain of human insulin after affinity for the human IGF-1 receptor more than for the insulin receptor. Diabetologia, 1997; 40(Suppl.): S54-S61.
26. Eckart K., May C., Koenen M., Eckel J. IGF-1 receptor signaling determines the mitogenic potency of insulin analogues in human smooth muscle cells and fibroblasts. Diabetologia, 2007; 50(12): 2534-2543.
27. Mayer D., Shukla A., Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. Arch Physiol Biochem. 2008; 114(1): 38-44.

В.М. ЕРМОЛЕНКО,  
Н.А. МИХАЙЛОВА,  
С. БАТЭРДЭНЭ

РМАПО Росздрава,  
Москва

# Мирцера в лечении анемии у больных преддиализной диабетической нефропатией

*Для специалистов (терапевтов, нефрологов, эндокринологов и др.), имеющих отношение к лечению нефропатий, 2002 год ознаменовался появлением наднормативного понятия – хроническая болезнь почек (ХБП).*

**П**онятие ХБП подразделяется на основании скорости клубочковой фильтрации (СКФ) течение любого почечного заболевания на 5 стадий, которые приведены в таблице.

У больных первых двух стадий, которые предлагают объединить в одну, СКФ остается не сниженной и ХБП диагностируется на основании изменений в анализах мочи (например, микроальбуминурия) или структурных изменений почечной ткани.

У больных с III стадией ХБП сохраняющаяся более 3 месяцев депрессия СКФ чаще всего является отражением патологии почек, но в ряде случаев, оставаясь стабильной, может быть следствием возрастных изменений.

Больные с величиной СКФ от 30 до 15 мл/мин (IV стадия) – это пациенты с преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН), а большинство больных с СКФ < 15 мл/мин (V стадия) нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Число больных с ХБП, диагностированной на основании упомянутых критериев, неожиданно оказалось весьма значительным (в США более 26 млн человек, 16% популяции), подчеркивая значение нефрологии среди других терапевтических специальностей и не только ее лечебного, но и профилактического звена, направленного на предупреждение или замедление развития уремии, поскольку на проведение ЗПТ расходуются серьезные средства, например в США 25-30 млрд долл. ежегодно.

Из таблицы также видно, что далеко не все больные с III стадией ХБП доживают до ЗПТ, умирая в первую очередь от сердечно-сосудистых осложнений. Эти осложнения особенно часто наблюдаются у боль-

ных с сахарным диабетом (СД) и диабетической нефропатией (ДН). ДН развивается у 30-40% больных как с СД типа 1, так и СД типа 2, и является в настоящее время основной причиной терминальной уремии у больных, поступающих на ЗПТ (26, 28). Согласно N. Lameire (18), в США у 50% больных перевод на ЗПТ обусловлен ДН и, хотя возможности лечения больных СД в последние годы значительно улучшились, а летальность неуклонно снижается, ожидаемое увеличение числа больных особенно СД типа 2 не позволяет надеяться на уменьшение числа случаев ДН.

Гипорегенераторная нормоцитарная анемия с признаками гемолиза и дефицита железа наблюдается у 55-80% больных с предтерминальной уреемией, но встречается и на более ранних стадиях ХБП при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин. По данным W. McClellan и соавт. (23), встречаемость анемии составляет 26,77% у больных I-II стадиями ХБП, 41,6% в III стадии, 53,6% – IV и 75,5% – в V.

Развитие анемии у больных с ХПН зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются супрафизиологический гемолиз, обусловленный влиянием на эритроциты уремиического окружения, оккультные (микрочровотечения в желудочно-кишечный тракт) и явные кровопотери (взятие анализов), дефицит железа и витаминов (фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub>), однако основную роль играет дефицит эндогенного эритропоэтина (ЭРП) – синтезируемого в почках гормона (фактически фактора

**Мирцера является препаратом с уникальными фармакокинетическими свойствами, позволяющими поддерживать стабильный уровень гемоглобина у больных ХБП IV и V стадии с введением препарата 1 раз в 4 недели. Препарат одинаково эффективен у больных различного пола и возраста, а также у пациентов разной расовой принадлежности. СД не снижает эритропоэтическую активность Мирцеры. Ее использование позволяет экономить рабочее время персонала центров диализа и уменьшить стоимость лечения больных.**

Таблица. Стадии ХБП

Стадии	СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	План действий	Распространенность в популяции, %
I	≥ 90	Диагностика и лечение патологии почек, лечение сопутствующих заболеваний	3,3
II	60-90	Оценка скорости прогрессирования	3
III	30-60	Выявление и лечение осложнений	4-5
IV	15-30	Комплексная нефропротекция	0,4
V, ХПН	< 15	Заместительная почечная терапия	0,4

роста) с молекулярной массой 30,4 кДа, – в отсутствие которого нарушается созревание эритроидных предшественников в эритроциты.

У больных ДН вследствие выраженных морфологических изменений тубулоинтерстиция, симпатической нейропатии, локального накопления провоспалительных цитокинов и конечных продуктов гликирования нарушается сенсорная функция индуцируемого гипоксией фактора (HIF- $\alpha$ ), ответственного за транскрипцию генов ЭРП в интерстициальных фибробластах, и уменьшается число интерстициальных фибробластов. Нарушение сенсорной функции HIF- $\alpha$  является причиной более частого развития анемии у больных СД даже с минимальными нарушениями функции почек (при СКФ > 80 мл/мин), поскольку продукция ЭРП перестает соответствовать запросам организма (2, 12, 34, 35). Оксидативный стресс, свойственный СД, и гипергликемия, уменьшая стабильность HIF- $\alpha$ , нарушают в конечном итоге продукцию ЭРП (8).

Ингибиторы АПФ и БРА, снижающие активность РАС и, следовательно, реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах (уменьшение потребности в кислороде) и повышающие интерстициальный кровоток (снижение гипоксического стимула), также могут нарушать синтез эндогенного ЭРП (21).

Другие используемые при СД препараты способны усугублять анемию у больных ДН. Согласно R. Vergia и соавт. (4), пиоглитазон оказывает умеренно выраженный супрессивный эффект на костный мозг и тем самым снижает гемоглобин и гематокрит у больных СД.

Анемия отягощает микро- и макрососудистые экстракренальные осложнения как СД, так и течение самой ДН. Еще на заре клинического применения рекомбинант-

ного человеческого эритропоэтина (рчЭРП) было показано, что в отличие от экспериментальных животных лечение стимулирующими эритропоэз препаратами не снижает остаточную функцию почек, а ее ухудшение, отмеченное в ряде исследований, связано с недостаточным контролируемой артериальной гипертензией, индуцируемой рчЭРП. В то же время, по данным мультицентрового исследования IDNT (Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial), у больных ДН с исходно более низкими значениями гемоглобина быстрее развивалась терминальная уремия (20). Низкие значения гемоглобина предопределяли ускоренное снижение СКФ даже в отсутствие заметной протеинурии (3). Основным фактором, ускоряющим прогрессирование ХПН при анемии, считается гипоксия, индуцирующая экспрессию факторов роста, продукцию цитокинов и усугубление фиброза интерстиция (25).

В общей популяции сердечно-сосудистые осложнения являются важнейшей причиной morbidity и летальности, увеличивая риск развития сердечной недостаточности и инсульта. У больных СД и особенно при сочетании СД и ХБП даже с минимальным нарушением функции почек частота сердечно-сосудистой патологии увеличивается в 2-6 раз. По данным A. Collins (10), риск летальных сердечно-сосудистых осложнений при СД по сравнению с популяционным увеличивается на 50%, при анемии – на 100%, при сочетании СД и анемии – на 240%. Сочетание анемии, почечной недостаточности и сердечно-сосудистой патологии P. McCullough и N. Leptor (24) называют смертельным треугольником (the deadly triangle). При СД и ДН развитие сердечно-сосудистой патологии обусловлено сочетанием

традиционных и нетрадиционных факторов риска, среди которых анемия индуцирует развитие ГЛЖ и, усугубляя ишемию, способствует фиброзу миокарда, а нарушения липидного обмена ускоряют развитие атеросклероза.

Свойственная СД микроангиопатия является причиной развития диабетической ретинопатии, усугубляющейся под влиянием анемии (27, 31). Согласно Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ретинопатия развивается в 2-5 раз чаще при гемоглобине менее 12 г/дл (34). На фоне коррекции анемии рчЭРП у больных СД нередко улучшается зрение, причем эффект рчЭРП обусловлен как благоприятными метаболическими сдвигами и уменьшением гипоксии, так взаимодействием ЭРП со специфическими рецепторами на клетках сетчатки (32).

В эксперименте у больных с преддиализной ХБП лечение рчЭРП облегчало и даже предупреждало диабетическую полинейропатию не только вследствие коррекции анемии, но и за счет нейропротективных и нейротрофических эффектов препарата (6, 16). Изъязвление стоп (диабетическая стопа) развивается у 15% больных СД, обуславливая 20% всех госпитализаций. Анемия из-за негативного влияния на процессы заживления увеличивает риск ампутации нижних конечностей (1) и пролонгирует послеоперационную реабилитацию (19).

Приведенные данные однозначно свидетельствуют о необходимости ранней и адекватной коррекции анемии у больных ДН вне зависимости от стадии заболевания.

В соответствии с последними международными Рекомендациями (7), содержание гемоглобина в крови больных как с преддиализной ХБП, так и на ЗПТ должно быть не менее 11 г/дл, в то время

как верхний предел точно не огорен. Понятно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами, к которым принадлежит большинство больных СД типа 2, он не должен превышать 12,0 г/дл, так как увеличение вязкости крови за счет увеличения числа эритроцитов способно спровоцировать инфаркт миокарда и другие тромбофилические осложнения.

Коррекция анемии у больных ХБП и при других ЭРП-дефицитных состояниях производится рчЭРП в сочетании с препаратами железа. По показаниям дополнительно могут быть назначены фолиевая кислота, L-карнитин, витамины B<sub>12</sub> и С.

25 лет назад первые короткодействующие препараты рчЭРП больным на ЗПТ вводили внутривенно трижды в неделю после очередной процедуры гемодиализа. В последующем больным с преддиализной ХПН и на лечении перитонеальным диализом рчЭРП стали вводить подкожно 1 раз в неделю, а создание эритропоэтинов с продленным периодом полувыведения позволило, не снижая эритропоэтического ответа, инъектировать рчЭРП 1 раз в 2 недели и даже 1 раз в месяц. Если у Дарбэпоэтина, одного из этих препаратов, пролонгирование времени циркуляции было достигнуто увеличением остатков сиаловых кислот (с 14 до 22), присоединенных к белковой части молекулы ЭРП, яв-

ляющегося гликопротеином, то при создании Мирцеры использован совершенно другой принцип, обеспечивающий длительную циркуляцию препарата.

По технологии, разработанной компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош», к молекуле эпоэтина-β, широко применяемого в России и других странах под названием Рекормон, присоединен метоксиполиэтиленгликоль – вещество с молекулярной массой 30 кДа, что фактически удвоило массу молекулы ЭРП, увеличив период его полувыведения до 130 ч. Другой особенностью Мирцеры является взаимодействие препарата со специфическими ЭРП рецепторами (ЭРПР), локализованными главным образом на эритроидных предшественниках.

В физиологических условиях одна молекула ЭРП взаимодействует с 2 ЭРПР, вызывая интернализацию комплекса ЭРП-ЭРПР, активизацию внутриклеточного сигнала и в дальнейшем деградацию комплекса. В результате утрачивается возможность взаимодействия ЭРПР с другими молекулами ЭРП.

Сродство Мирцеры к ЭРПР в 50 раз меньше, чем эпоэтина-β и, стимулируя рецепторы, Мирцера не вызывает интернализации ЭРПР, благодаря чему одна молекула препарата способна взаимодействовать с несколькими парами рецепторов, возбуждая внутриклеточный сигнал.

По механизму действия Мирцера является активатором эритропоэтиновых рецепторов длительного действия (С.Е.Р.А.).

В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность Мирцеры как в эксперименте, так и у больных с преддиализной и диализной ХПН. В опытах на мышах подкожное однократное введение Мирцеры в дозе 20 мкг/кг сопровождалось в 2 раза более высоким ретикулоцитозом, чем введение эпоэтина-β (33). У 42 здоровых испытуемых период полувыведения Мирцеры составил 100-164 ч, а отношение клиренс/биодоступность равнялось 0,64-0,68 мл/ч/кг (14).

В мультицентровом исследовании ARSTOS (Administration of С.Е.Р.А. in CKD Patients to Treat Anemia with Twice-monthly Schedule) 162 больных с ХБП III-IV стадии получали подкожно Мирцера 1 раз в 2 недели и в последующем 1 раз в месяц. Достижение целевых значений гемоглобина и гематокрита (адекватный эритропоэтический ответ) зарегистрировано у 97,5% пациентов (22). В другом исследовании у больных ХБП, ранее не получавших рчЭРП, Мирцера (доза 0,15; 0,30 и 0,60 мкг/кг) вводили подкожно 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели и 1 раз в 3 недели. Уровень гемоглобина у больных к концу периода наблюдения составил 11,2, 11,6 и 11,7 г/дл. Препарат не ускорял прогрессирование ХПН. Эффективность Мирцеры подтверждена в многочисленных исследованиях у больных на гемодиализе и перитонеальном диализе как при подкожном, так и внутривенном введении (5, 17).

С учетом результатов упомянутых исследований безопасность Мирцеры оценена суммарно у 1789 больных ХБП. Частота нежелательных реакций (артериальной гипертензии, диареи, головной боли, болей в спине и конечностях) оказалась практически такой же, как у 948 больных группы сравнения, лечившихся короткодействующими эпоэтинами.

Впервые S. Fishbane и S. Berus (13) обратили внимание, что у диализных больных уровень гемоглобина не остается стабильным, а колеблется вокруг целевых значений,

**По технологии, разработанной компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош», к молекуле эпоэтина-β, широко применяемого в России и других странах под названием Рекормон, присоединен метоксиполиэтиленгликоль – вещество с молекулярной массой 30 кДа, что фактически удвоило массу молекулы ЭРП, увеличив период его полувыведения до 130 ч. Другой особенностью Мирцеры является взаимодействие препарата со специфическими ЭРП рецепторами (ЭРПР), локализованными главным образом на эритроидных предшественниках. Сродство Мирцеры к ЭРПР в 50 раз меньше, чем эпоэтина-β, и, стимулируя рецепторы, Мирцера не вызывает интернализации ЭРПР, благодаря чему одна молекула препарата способна взаимодействовать с несколькими парами рецепторов, возбуждая внутриклеточный сигнал. По механизму действия Мирцера является активатором эритропоэтиновых рецепторов длительного действия (С.Е.Р.А.).**



**МИРЦЕРА**<sup>®</sup>  
метоксиполиэтиленгликоль - эпоэтин бета

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ**

## НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ



### ВСЕ СЛОЖНОЕ СТАНОВИТСЯ ПРОСТЫМ

- ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ НА ВСЕХ СТАДИЯХ ХБП<sup>1, 2</sup>
- ВСЕГО 1 ИНЪЕКЦИЯ В МЕСЯЦ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОГО УРОВНЯ Hb<sup>3, 4, 5</sup>

1. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:337-347.

2. Am J Kid Dis 2007;50(6):989-1000.

3. Lancet 2007;370:1415-21.

4. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:637-646.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата МИРЦЕРА<sup>®</sup>

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



причем на каждого больного в год приходится 3,1 отклонения, а их амплитуда достигает 2,51 г/дл. В последующем выяснилось, что отклонения, особенно в сторону снижения, сочетаются с большей частотой сопутствующей патологии, госпитализаций (11) и даже летальности (15). Фармакокинетика Мирцеры однотипна как при подкожном, так и внутривенном введении (9), что обеспечивает стабильный без выраженных колебаний уровень гемоглобина. По результатам анализа исследований AMICUS, MAXIMA и PROTOS установлено, что у 65,5-75,6% больных, лечившихся Мирцерой, амплитуда колебаний уровня гемоглобина не превышала 1%. У препаратов сравнения стабильность гемоглобина также обеспечивалась в 67,0-72,2%.

Стабильный уровень гемоглобина избавляет от необходимости корригировать дозу препарата, экономия времени персонала. Фактически Мирцеру можно вводить всего 12 раз в год.

Введение корригирующих анемию препаратов и затраты времени на введение определяют в значительной степени общую стоимость ЗПТ. На введение эпоэтинов 98 больным на диализе за год суммарно тратится в Германии 78 рабочих дней, в Великобритании – 113 дней, в США – 112 дней (29, 30). В денежном выражении эти затраты составляют 17031 евро, 18739 фунтов стерлингов и 48661 американских долларов. При полном переходе на лечение Мирцерой с кратностью введения 1 раз в течение 4 недель экономия времени персонала в

пересчете на 100 больных составила бы в Германии 43 дня и в Великобритании – 37 дней, а расходы центров гемодиализа сократились бы на 58% и 35%.

Таким образом, Мирцера является препаратом с уникальными фармакокинетическими свойствами, позволяющими поддерживать стабильный уровень гемоглобина у больных ХБП IV и V стадии с введением препарата 1 раз в 4 недели. Препарат одинаково эффективен у больных различного пола и возраста, а также у пациентов разной расовой принадлежности. СД не снижает эритропоэтическую активность Мирцеры. Ее использование позволяет экономить рабочее время персонала центров диализа и уменьшить стоимость лечения больных. 

## Литература

- Akanji A. Factors influencing the outcome of treatment of foot lesions in Nigerian patients with diabetes mellitus. *QJM.*, 1989; 73: 1005-14.
- Astor B., Munter P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch intern. Med.*, 2002; 162: 1401-1408.
- Babazono T., Hanai K., Suzuki K. et al. Lower hemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia*, 2006; 49: 1387-1393.
- Berria R., Glass Z., Mahankali A. et al. Reduction in hemoglobin and hematocrit following pioglitazone treatment is not hemodilutional in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Therapy*, 2007; 82: 275-281.
- Besarab A., Salifu M., Lunde N. et al. Efficacy and tolerability intravenous continuous erythropoietin receptor activator: 19 week phase II multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic kidney disease. *Clin. Ther.*, 2007; 29: 629-639.
- Bianchi R., Buyukakilli B., Brines M. et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2004, 101: 823-828.
- Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guidelines for the management of anemia associated with chronic kidney disease. *Kidney int.*, 2008; 74, Suppl. 11: 1-24.
- Catrina S., Okamoto K., Pereira T. et al. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1 alpha protein stability and function. *Diabetes*, 2004; 53: 3226-3232.
- Chanu P., Gleschke R., Dougherty F. Pharmacokinetics of C.E.R.A. and stable maintenance of hemoglobin (Hb) levels with once-monthly dosing in patients with chronic kidney disease (CKD). *NDT*, 2007; 22, Suppl. 6: 342.
- Collins A. The hemoglobin link to adverse outcome. *Advanced studies in Medicine*, 2003; 3: S194-S197.
- Ebben J., Gilbertson D., Foley R., Collins A. Hemoglobin level variability associations with comorbidity, intercurrent events and hospitalization. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1: 1205-1210.
- Elachkar T., Ohmit S., Grimm R. et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency. *Diabetes*, 2002; 51: 224.
- Fishbane S., Berus J. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney int.*, 2005; 68: 1337-1343.
- Fishbane S., Pannier A., Liogier X. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methoxy polyetylen glycolepoetin beta are unaffected by the site of subcutaneous administration. *J. Clin. Pharmacol.*, 2007; 47: 1390-1397.
- Gilberston D., Ebben J., Foley R. et al. Hemoglobin level variability associations with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 133-138.
- Hassan K., Simri W., Rubenchik I. et al. Effect of erythropoietin therapy on polyneuropathy in predialysis patients. *J. Nephrology*, 2003; 16: 121-125.
- Klinger M., Arias M., Vargemezis V. et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoietin beta administered every 2 weeks compared with epoietin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007; 50: 989-1000.
- Lameire N. Diabetes and diabetic nephropathy – a worldwide problem. *Acta diabetol.*, 2004; 41, Suppl 1: 3-5.
- Lavery L., Houtum W., Armstrong D. Institutionalization following diabetes-related lower extremity amputation. *Am. J. Med.*, 1997; 103: 383-388.
- Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 851-860.
- Macdougall I. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers in the response to epoetin. *NDT.*, 1999; 14: 1836-41.
- Macdougall I., Walker R., Provenzano R. et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of randomized clinical trial. *Clin. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 337-347.
- McClellan W., Jurkovic C., Abramson J. The epidemiology and control of anemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. *Eur. J. Clin. Investig.* 2005; 35, Suppl. 3: 58-65.
- McCullough P., Leptor N. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency and cardiovascular disease: implication for prognosis and treatment. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2005; 6: 1-10.
- Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: final common pathway to end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 17-25.
- Parving H. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney int.*, 2001; 60: 2041-2055.
- Qiao Q., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J. Clin. Epidemiol.*, 1997; 50, 153-158.
- Remuzzi G., Schieppati A., Ruggeneti P. Clinical practice. Diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 1145-1151.
- Saneressig U., Sapede C., De Cock E. Time and cost for anemia management with erythropoietic stimulating agent in patients on hemodialysis. *NDT*, 2007; 22, Suppl. 56, 347-348.
- Schiller B., Doss S., De Cock E. et al. Activity based cost analysis of in-center anemia treatment in hemodialysis patients. *NKF 2007 Spring Clinical Meeting. Orlando*, 2007, abstr. 248.
- Shorb S. Anemia and diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1985; 100: 434-436.
- Siren A., Fratelli M., Brines M. et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemic metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2001, 98, 4044-4049.
- Tare N., Pill J., Haselbeck A. Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of CERA (continuous erythropoietin receptor activator), a new erythropoietic agent for anemia management in patients with kidney disease. *NDT*, 2003; 18, Suppl. 4: 166.
- Thomas M., Cooper M., Tsalamandris C. et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch. intern. Med.*, 2005; 165, 466-469.
- Thomas M., Maclsaac R., Tsalamandris C. et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet. Care* 2003; 26: 1164-1169.
- Zou A., Cowley A. Reactive oxygen species and molecular regulation of renal oxygenation. *Acta Physiol. Scand.*, 2003; 179: 233-241.

## Фенофибрат (Трайкор) на 36% предотвращает риск первой ампутации у пациентов с диабетом 2 типа

Сахарный диабет (СД) является медико-социальной проблемой, так как его осложнения приводят к ранней инвалидности и высокой смертности преимущественно из-за фатальных инфарктов, инсультов. Однако не менее печальна судьба тех, которые теряют зрение из-за ретинопатии или конечность из-за гангрены. Ежесуточно диагностируется 2200 новых случаев СД, ежесуточно 512 больных СД типа 2 умирают, 66 окончательно слепнут, а 153 пациента подвергаются ампутации конечности – таковы факты, приводимые экспертами ВОЗ.

Гликемический контроль по сравнению с контролем артериального давления и уровня холестерина ухудшился за последнее десятилетие. Тревожная ситуация складывается во всем мире. В основе механизма развития этих грозных осложнений лежат многие факторы, в том числе гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, генетические мутации и др.

Новые данные международных исследований (UK Prospective Diabetes Study, ADVANCE, HOPE) говорят о том, что у пациентов с СД типа 2 даже строгий контроль не только уровня глюкозы, но и артериального давления не предотвращает возникновение осложнений, в том числе ампутаций.<sup>1</sup> Проблеме осложнений СД типа 2 был посвящен весь номер журнала «The Lancet» (май, 2009). В передовой статье этого журнала опубликованы новые данные, полученные в субисследовании FIELD по эффективности фенофибрата в снижении количества ампутаций по причине диабета. В исследовании FIELD наблюдались 9795 пациентов с СД типа 2, дизайн исследования – двойное, слепое, плацебо-контролируемое. Длительность исследования – более 5 лет.

Комментарии проф. А. Кича (главный исследователь FIELD, Австралия) относительно данных этого исследования были следующие: «Риск ампутаций является реальной угрозой для пациентов с диабетом, даже когда глюкоза крови и артериальное давление держатся под контролем, и риск резко возрастает у пациентов, которые уже имели язвенные дефекты кожи или ампутации. Терапия фенофибратом статистически достоверно уменьшает этот риск».

В статье также указано, что **фенофибрат снижал риск общих малых ампутаций на 47%** за счет влияния на микрососудистое русло. Это подтверждает свойства фенофибрата восстанавливать состояние эндотелия и микрососудистого русла независимо от его влияния на уровень липидов.<sup>1</sup>

Несмотря на многолетний опыт применения фенофибрата в клинической практике и широко известные противоиатеросклеротические свойства препарата, его терапевтическое влияние на микрососудистое русло продолжает активно изучаться.

Терапия фенофибратом сопровождается снижением уровней маркеров воспаления, включая уровни С-реактивного белка и ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6, а также показателей гемостаза (снижения уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена).

Терапия фенофибратом восстанавливает эндотелиальную функцию, повышает уровни адипонектина.<sup>2</sup>

Данные, полученные при изучении фенофибрата в исследовании FIELD, позволили исследователям сделать следующий вывод: **«Терапия фенофибратом снижала риск ампутаций благодаря противовоспалительному, антиоксидантному, эндотелий-опосредованному действию, что ставит фенофибрат в отдельный ряд в связи с существенным отличием его от многих препаратов (статинов, антигипертензивных препаратов, аспирина, витамина E), которые были не способны уменьшить количество ампутаций у пациентов с диабетом».**<sup>1</sup> 

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

<sup>1</sup> www.thelancet.com. Vol 373, May 23, 2009.

<sup>2</sup> Expert Rev. Cardiovasc.Ther. 6 (10), 2008.

# ТРАЙКОР 145 мг

ФЕНОФИБРАТ

**ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Всего 1 таблетка в сутки  
В любое удобное время

**В**идимые эффекты  
терапии

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



<sup>1</sup>. FIELD Study substudy, 2008  
<sup>2</sup>. DAIS Study, 2001



**SOLVAY  
PHARMA**

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

С.В. ПОДАЧИНА  
к.м.н., МГМСУ

# Диабетическая периферическая полинейропатия: этиология, патогенез, лечение и профилактика

*Диабетическая периферическая полинейропатия (ДПП) является самым часто встречающимся осложнением сахарного диабета (СД). По данным различных авторов, распространенность ДПП колеблется от 30% до 100% и зависит от типа СД, длительности и компенсации заболевания (1). Особую проблему представляет СД типа 2, потому как его начало часто остается незамеченным для пациента и клинические симптомы проявляются уже при наличии осложнений.*

**О**сновной причиной развития ДПП является гипергликемия. Колебания глюкозы в течение суток имеют много причин, среди которых прием пищи, эмоциональные состояния, физические нагрузки и др. Поддерживать удовлетворительный уровень глюкозы внешними средствами – непростая задача. Такие крупномасштабные исследования, как DCCT (1993) и UKPDS (1998), показали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена (7, 8). Для больных СД типа 2 влияние на развитие осложнений оказывают не только декомпенсация и длительность СД, но и повышение артериального давления и гиперлипидемия.

Морфологические изменения нервной ткани у больных СД достаточно специфичны и отмечаются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Изменения характеризуются уменьшением числа аксонов в нервных стволах. Вначале поража-

ются более тонкие, безмиелиновые волокна, в дальнейшем происходит истончение и демиелинизация нервных волокон, повреждение леммоцитов (шванновских клеток) вплоть до полной дегенерации. Все это приводит к денервации тканей, причем дегенеративные изменения происходят и в нервных ганглиях, в результате чего уменьшается число клеточных структур (4).

Из всего многообразия изученных механизмов, влияющих на развитие диабетической нейропатии, наиболее обоснованными и доказанными являются метаболические и сосудистые (поражение *vasa nervorum*) (9). В условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и как следствие этого гипергликемии активизируется полиоловый шунт – это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии активизируется утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктаза и сорбитолдегидрогеназа).

В связи с этим в нервных клетках, леммоцитах, происходит накопление сорбитола, а также каскад метаболических нарушений: истощение эндогенного антиоксиданта таурина, усиление аутоокисления глюкозы и накопление кислородсодержащих свободных радикалов. Накопление сорбитола приводит к осмотическим нарушениям, набуханию клеток и их гибели. Нару-

шение утилизации глюкозы через полиоловый шунт, снижение образования АТФ и снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы приводит к накоплению внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и структурным изменениям нейронов, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам у больных СД. Накопление сорбитола в клетках способствует снижению поступления миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы.

Другим метаболическим нарушением в условиях гипергликемии является гликирование белков, в частности белковых структур нервного волокна. Гликирование – это процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкоза, фруктоза) и аминокислотной группы белковой молекулы без участия ферментов. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну. Гликирование ферментов (альдозоредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует еще большему энергетическому дефициту нервной клетки. Наравне с метаболическими нарушениями на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров *vasa nervorum*.

Гипергликемия является причиной развития эндотелиальной дисфункции с избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), подавления синтеза простаглицина, NO (эндотелиального фактора релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. Роль оксида азота (NO) не ограничивает-

ся дилатацией локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление ЛПНП, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина и др. Изменения мелких сосудов у больных СД характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламенина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ.

Окислительный стресс – это один из наиболее важных факторов развития поздних осложнений СД. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородсодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. Мишенью для свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию NO повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта у больных СД резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому превалируют прооксидантные факторы. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экс-

периментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока (10).

В 2001 г. Майкл Браунли описал новый взгляд на механизм развития нарушений метаболизма, приводящих к поражению *vasa nervorum* и нервных волокон. Патологический процесс в эндотелии, сосудистой стенке и нервном волокне связан с блокадой гексоаминового пути утилизации глюкозы и накоплением глюкозо-6-фосфата. Повышенное образование глюкозо-6-фосфата способствует активизации протеинкиназы C и образованию большого количества продуктов избыточного гликирования (AGEs), что приводит к нарушению эндотелийзависимых реакций и нарушению функции нервных волокон. Причиной блокады обмена глюкозы у больных СД является разрушение митохондриальной ДНК в результате оксидативного стресса с образованием супероксида (16).

В данной статье рассматриваются механизм трофических нарушений кожи нижних конечностей у больных СД и возможность лечения или предупреждения прогрессирования этого осложнения.

*Нервная трофика* – это такое действие нервов на ткань, в результате которого меняется обмен веществ в ней в соответствии с потребностями в каждый данный момент. Это значит, что трофическое действие нервов тесно связано с другими их функциями (чувствительной, моторной, секреторной) и вместе с ними обеспечивает оптимальную функцию каждого органа (5).

Первые доказательства того, что нервы оказывают влияние на трофику тканей, были получены еще в 1824 г. французским ученым Мажанди. В экспериментах на кроликах он перерезал тройничный нерв и обнаружил язву в зоне чувствительной денервации (губа). Далее эта **модель невrogenной язвы** воспроизводилась множество раз, и не только в зоне тройничного нерва. Трофические расстройства

развиваются в любом органе, если нарушить его иннервацию вмешательством на нервах (афферентных, эфферентных, вегетативных) или нервных центрах. Медицинская практика дала огромное количество фактов, которые также свидетельствуют о том, что повреждение нервов (травма, воспаление) грозит возникновением язвы или другими расстройствами в соответствующей зоне (отек, эрозия, некроз).

Опыт показал, что патогенные воздействия на периферический нерв всегда сопровождаются изменением обмена веществ в соответствующем органе (18). Это касается углеводов, жиров, белков, нуклеиновых кислот и т.д. Наблюдаются не только количественные, но и качественные изменения. Так, миозин в денервированной мышце утрачивает свои АТФазные свойства, а гликоген по своей структуре становится проще, элементарнее. Наблюдается перестройка ферментативных процессов. Так, изоферментный спектр лактатдегидрогеназы меняется в пользу ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub>, т.е. тех ферментов, которые адаптированы к анаэробным условиям. Падает активность такого фермента, как сукциндегидрогеназа. Общая же тенденция изменений метаболизма состоит в том, что он приобретает эмбриональный характер, т.е. в нем начинают преобладать гликолитические процессы, тогда как окислительные падают. Ослабевают мощьность цикла Кребса, уменьшается выход макроэргов, понижается энергетический потенциал.

В тканях при нарушении иннервации возникают существенные морфологические изменения. В коже или слизистых последовательно развиваются все стадии воспаления. Устранение инфекции, травмы, высыхания не предотвращает процесс, но замедляет его развитие. В итоге развивается язва, не имеющая тенденции к заживлению.

Исследование тонкой структуры показало изменение органелл. Митохондрии уменьшаются в количестве, их матрикс просветляется. Очевидно, с этим связано нарушение окислительного фосфорилирования и Ca<sup>2+</sup>-аккумулирующей спо-



собности митохондрий, а вместе с этим и энергетических возможностей клетки. В денервированных тканях снижается митотическая активность.

Что касается функциональных расстройств при развитии нейродистрофического процесса, то последствия денервации будут разными в зависимости от того, о какой ткани идет речь. Например, скелетная мышца при денервации утрачивает свою главную функцию – способность сокращаться. Сердечная мышца сокращается даже при перерезке всех экстракардиальных нервов. Слюнная железа будет секретировать слюну, но характер ее уже не будет зависеть от вида пищи. Сказанное просто и понятно. Гораздо интереснее то обстоятельство, что денервированная ткань реагирует на многие гуморальные факторы иначе, чем нормальная. Речь идет прежде всего о медиаторах нервной системы. В свое время В. Кеннон (1937) установил, что скелетные мышцы, лишённые симпатических нервов, реагируют на адреналин не меньше, а больше, чем в норме; те же мышцы, отъединённые от моторных (холинэргических) нервов, реагируют на ацетилхолин сильнее, чем в норме. Так был открыт **закон денервации**, что означает повышенную чувствительность денервированных структур. В частности, это связано с тем, что холинорецепторы, которые в нормальных мышцах сосредоточены только в области мионевральных синапсов, после денервации появляются на всей поверхности мембраны миоцита. Теперь известно, что необычность ответа денервированных структур состоит не только в повышении, но и в извращении, когда, например, вместо расслабления сосудистых мышц получается их сокращение. Легко представить, что это будет означать, например, для сосудов, для кровообращения.

Важным является вопрос: существуют ли специальные трофические нервы?

В свое время Мажанди допускал, что наряду с чувствительными, двигательными и секреторными нервами есть еще и особые – трофиче-

ские, которые регулируют питание ткани, т.е. усвоение питательного материала.

Позже И.П. Павлов (1883) в эксперименте на животных среди нервов, идущих к сердцу, нашел такую веточку, которая, не влияя на кровообращение, повышала силу сердечных сокращений. Этот нерв И.П. Павлов назвал «усиливающим» и признал его чисто трофическим. Полную же и гармоничную иннервацию сердца И.П. Павлов видел в тройном нервном обеспечении: нервов функциональных, нервов сосудодвигательных, регулирующих подвоз питательного материала, и нервов трофических, определяющих окончательную утилизацию этих веществ.

В принципе такой же точки зрения придерживался также Л.А. Орбели, который совместно с А.Г. Гинецинским в 1924 г. показал, что изолированная (без кровообращения) мышца лягушки, утомленная до предела импульсами по моторному нерву, вновь начинает сокращаться, если на нее «бросить» импульсы по симпатическому нерву. Трофическое действие симпатического нерва направлено на метаболизм, подготовку органа к действию, его адаптацию к предстоящей работе, которая осуществляется от действия моторного нерва.

Из сказанного, однако, вовсе не следует, что трофические (симпатические) нервы не оказывают иного действия на ткань или что моторный (секреторный, чувствительный) не оказывает действия на обмен веществ. А.Д. Сперанский (1935) считал, что все нервы влияют на метаболизм, нетрофических нервов нет – «нерв только потому и функциональный, что он трофический».

Сегодня никто не сомневается в том, что нервы влияют на трофику, но как осуществляется это действие?

По этому вопросу есть две точки зрения. Одни считают, что трофика не есть самостоятельная нервная функция. Нервный импульс, приводящий в действие орган (например, мышцу), тем самым меняет обмен в клетке (ацетилхолин – проникаемость – активация ферментов).

Другие же думают, что трофику нельзя свести к импульсному (медиаторному) действию нерва. Новые исследования показали, что у нерва есть еще вторая функция, неимпульсная. Суть ее состоит в том, что во всех без исключения нервах совершается ток аксоплазмы как в ту, так и в другую сторону. Этот ток нужен для питания аксонов, но оказалось, что вещества,двигающиеся по отросткам нейронов, проникают через синапсы и оказываются в иннервируемых клетках (коже и др.). Мало этого, теперь известно, что эти вещества оказывают специфическое действие на эффекторную клетку. Хирургическая операция, когда нерв, предназначенный для красной мышцы, врастает в белую, показала, что при этом происходит радикальная перемена в ее метаболизме. Она переходит с гликолитического на окислительный путь обмена.

Общий вывод из всего сказанного состоит в том, что трофическое действие нервной системы складывается из двух элементов: импульсного и не импульсного. Последнее осуществляется «веществами трофики», природа которых выясняется.

Трофическая функция осуществляется по принципу рефлекса. А из этого следует, что при анализе дистрофического процесса надо оценить значение каждого звена рефлекса, его вклад в механизм развития процесса.

**Чувствительный нерв**, по-видимому, здесь играет особую роль. Во-первых, прерывается информация нервного центра о событиях в зоне денервации. Во-вторых, поврежденный чувствительный нерв является источником патологической информации, в том числе болевой, а в-третьих, из него исходят центрифугальные влияния на ткань. Установлено, что по чувствительным нервам с аксотомом на ткань распространяется особое вещество Р, нарушающее метаболизм и микроциркуляцию.

**Роль эфферентных нервов** в дистрофии состоит в том, что одни их функции (нормальные) исчезают, а другие (патологические) появляются. Прекращается импульсная



# skin balance

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



*Skin balance*  
позаботится о ней....

РЕКОМЕНДОВАНО  
ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ



**Трансатлантик**  
ИНТЕРНЕЙШНЛ

<http://www.transatlantic.ru>

<http://www.skinbalance.ru>

активность, выработка и действие медиаторов (адреналин, серотонин, ацетилхолин и др.), нарушается или прекращается аксональный транспорт «веществ трофики», прекращается или извращается функция (моторика, секреция). В процесс вовлекается геном, нарушается синтез ферментов, обмен приобретает более примитивный характер, уменьшается выход макроэргов. Страдают мембраны и их транспортные функции. Орган с нарушенной иннервацией может стать источником аутоантигенов.

Процесс осложняется тем, что вслед за чисто нейротрофическими изменениями подключаются нарушения крово- и лимфообращения (микроциркуляция), а это влечет за собой гипоксию. Таким образом, патогенез неврогенных дистрофий сегодня представляется как сложный, многофакторный процесс, который начинается с того, что нервная система перестает управлять обменом веществ в тканях, а вслед за этим возникают сложные нарушения метаболизма, структуры и функции. (17)

Современные диагностические методы помогают выявлять субклинические формы ДПП. Клинические проявления ДПП многообразны и характеризуются нарушением чувствительности, болями, парестезиями, онемением нижних конечностей. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности. Кожа ног у больных СД тонкая, сухая, оволосение снижено или отсутствует, травмированные участки кожи плохо заживают, на месте мелких травм, укусов насекомых остаются рубцы, участки гипер- и депигментаций.

Из-за нарушения чувствительности у больных меняется походка, с неравномерным давлением на отдельные участки подошвы, на местах повышенного давления образуются мозоли (натоптыши).

Утолщенные участки кожи с нарушением кровоснабжения и снижением чувствительности являются условием для травм (порезы, уколы, ожоги) с образованием язвы, инфицированием.

При аутолизе подлежащих тканей

образуются нейропатические язвы.

Основным лечением больных СД и лечением, предупреждающим развитие осложнений, является компенсация углеводного обмена. Фармакологическая промышленность предлагает лекарственные препараты для лечения больных с ДПП. Эти препараты липоевой кислоты, витамины группы В, обладающие сильным антиоксидантным эффектом, позволяют улучшить структурные и функциональные свойства нервного волокна (11, 12, 13). При индивидуальном общении врача с пациентом или при проведении школы диабета обязательным является обсуждение вопроса ухода за ногами.

Специально для больных СД была разработана инновационная линия косметических средств на основе мочевины – **Skin Balance**. Мочевина, она же карбамид, она же *urea* (лат.), – основной активный компонент урины и пота. Без нее кожа засохла бы, как осенний лист. Мы потеем, пот испаряется, а мочевина остается на поверхности кожи, абсорбируя влагу из воздуха и сохраняя ее в роговом слое. Если коже не хватает собственной мочевины, она начинает раздражаться, шелушится и трескается. В таких случаях призывают на помощь мочевину, содержащуюся в косметических препаратах. Маленький молекулярный вес мочевины позволяет ей легко проникать не только в роговой слой, но и в более глубокие слои эпидермиса. При этом она не только удерживает влагу, но и служит проводником других активных веществ, включаемых в препараты (18).

Наряду с тем, что клетки эпидермиса вырабатывают микроскопические вещества – полисахариды, мочевина помогает клеткам эпидермиса абсорбировать водяные пары из воздуха и проникать в кератин, в результате чего кожа приобретает розоватый оттенок.

Впервые мочевину синтезировали в 1828 г., и с тех пор она добросовестно работает на косметологию и медицину. Ее ценят за отсутствие неприятных побочных эффектов, ничего не известно об аллергических реакциях на нее.

Проводилось множество клинических исследований по оценке влияния мочевины при наружном применении. В Париже фармакологи проверяли абсорбирующую способность активных веществ в поездках в открытом автомобиле. Выяснилось, что спустя 2-4 ч после такой поездки мочевина сохраняет свои абсорбирующие свойства и эффективность. В университете Сент-Луис (США) исследовали влияние мочевины на предотвращение и замедление инфицирования кожи. Оказалось, что мочевина задерживает распространение грибка и служит антисептиком. В университете Цинциннати (штат Огайо, США) проводилось исследование относительно безопасности применения мочевины на коже. Было доказано, что при ее нанесении на кожу, при дыхании или глотании нет никаких ядовитых проявлений или вредных воздействий. В Южной Африке исследовалась способность мочевины проникать в кожу. В результате исследований выяснилось, что она хорошо и эффективно проникает как в эпидермис, так и в коллагеновые волокна дермы, что ускоряет фибропластические процессы. В университете Пенсильвания в Филадельфии профессор А.М. Клигман доказал гигроскопичность мочевины и возможность увлажнения кожи за счет поглощения влаги из воздуха. По способности не вовлекаться при наружном применении в обмен веществ и нетоксичности ей нет равных (23).

В чем же состоит принципиальное отличие серии **Skin Balance** от других средств по уходу за сухой кожей? В норме необходимое количество мочевины выделяется через поры с потом, оседает на коже после его испарения и способствует удерживанию воды в роговом слое. Пенка, крем и гель **Skin Balance** подходят любому человеку, имеющему сухую кожу, склонную к зуду, ороговению и инфицированию, в том числе и для больных диабетом. Производится эта серия в Швейцарии фирмой «Скин Концепт Лтд», а эксклюзивным дистрибьютором в РФ и странах СНГ является ЗАО «Трансатлантик Интернейшнл». В состав всех средств этой серии

входит мочевины (от 2 до 15%) – необходимый компонент для поддержания водного баланса эпидермиса. При некоторых заболеваниях (например, при диабете) собственной мочевины не хватает, что приводит к сухости и повышенной чувствительности кожи к травмам и раздражению. Все средства **Skin Balance** прошли дерматологический контроль и имеют нейтральный уровень pH.

#### Пенка, крем и гель Skin Balance: в чем различие этих продуктов

Во-первых, в форме выпуска, а во-вторых, в составе. Пенка имеет очень нежную текстуру, легко впитывается, не оставляет неприятных ощущений, пятен или липкости. Кремы **Skin Balance** выпускаются двух видов: увлажняющий, содержащий 5% карбамида (мочевины) и растительные масла, для очень сухой кожи ног и крем для смягчения мозолей и натоптышей. В состав последнего входят растительные альфа-гидроксилаты, способствующие размягчению и устранению участков повышенного ороговения, и ценные природные масла и витамины, предотвращающие их образование в дальнейшем.

Гель **Skin Balance** «Успокаивающий» – единственный продукт из этой серии, созданный для ухода за кожей тела. В его состав входят экстракты лекарственных трав (крапивы, календулы, зверобоя, коры ивы), масло подсолнечника,

витамин Е, аллантаин и пантенол. Продуманная рецептура и форма выпуска позволяют достичь очень хорошего результата в короткие сроки: улучшаются процессы регенерации, кожа становится мягкой и эластичной, снимаются зуд и раздражение.

Пенка увлажняющая тонирующая рекомендуется людям с симптомами нарушения венозного оттока (боли, тяжесть и отеки в ногах в конце дня), так как в ее состав входит экстракт конского каштана – природный венотоник. Пенка увлажняющая для ног с розмарином предназначена для людей с нарушенной чувствительностью и повышенной зябкостью нижних конечностей. Ее применение способствует нормализации кровотока, улучшению микроциркуляции и процессов регенерации, усилению защитных свойств кожи. Пенка увлажняющая для сухой кожи ног регулирует не только водный, но и липидный обмен, предотвращает появление сухости кожи, обладает выраженным смягчающим эффектом. В ее состав входит 5% карбамида и растительные масла. В серии **Skin Balance** есть также пенка для сухой, огрубевшей кожи стоп, содержащая высокий процент мочевины (15%) и растительные масла (в том числе масло примулы), предназначенная для ухода за очень сухой, грубой или шелушащейся кожей. Таким образом, в серии **Skin**

**Balance** каждый сможет подобрать себе средство, удовлетворяющее его потребностям.

Следует помнить, что все продукты серии **Skin Balance** являются косметическим средством, а не лекарством и не устраняют причину кожных проблем. Их задача – улучшить состояние кожи, нормализовать ее функции и предотвратить развитие возможных осложнений. Отсюда следует, что для достижения стойкого положительного эффекта этими средствами следует пользоваться регулярно. Крем для ног рекомендуется применять один раз в день, пенку 1-2 раза в день (баллончик перед применением следует хорошенько встряхнуть), гель для тела 1-4 раза в день по необходимости. Все средства следует наносить только на чистую кожу легкими массирующими движениями.

В состав продуктов из серии **Skin Balance** входят природные антиоксиданты, масла, экстракты лечебных трав и мочевины, нормализующие водно-липидный баланс кожи, стимулирующие кровообращение, микроциркуляцию и основные функции кожи.

Соблюдение правил гигиены, удобная обувь и регулярное использование средств из линии **Skin Balance** позволит людям, страдающим сахарным диабетом, избежать формирования так называемой диабетической стопы и сохранить здоровье своих ног. 

## Литература

- Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести, 2001; т. 4, №1: 35-40.
- Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 138 с.
- Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981. С. 183-186.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000.
- Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. Патологическая физиология нервной системы. Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Логос, 1996.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology, 1993; V. 43: 817-830.
- DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy Ann Intern Med, 1995; V. 122, №8: 561-568.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet, 1998; 352, 837-853.
- Low P.A., Nickander K.K., Tinschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy Diabetes, 1997; V. 46, suppl 2, 38-42.
- Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Kupich C, Ahmed N, Thornalley P.J. High dose thiamine therapy counters dislipidaemia in streptozotocin diabetic rats. Diabetologia 2004; 47: 2235-46.
- Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F. A a-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999; V. 107: 421-430.
- Stracke H., Lmdermann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996; V. 104: 311-316.
- Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J. M. et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy effect on nerve function J Diab Comp, 1993; №7: 170-178.
- Keen H., Payan J., Allawi J. et al Treatment of diabetic neuropathy with y-linolenic acid Diabetes Care, 1993; V. 16: 8-15.
- Koltai et al. Effect of benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1997; V. 100: 210-214.
- Braunli M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature, 2001; V. 414: 813-820.
- Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста: АПП «Джангар», 1999.
- Слепышева В.В., Балябина М.Д., Козлов А.В. Методы определения мочевины.
- Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1990.
- Биохимия. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
- Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986.
- Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб, СОТИС, 1997.
- Материалы научно-практической конференции «Корнеотерапия. Применение препаратов на основе ламеллярных эмульсий в дерматологии и косметологии», 2009.

# Диагностика субклинического атеросклероза у больных с СПКЯ и возможности лечебного воздействия метформина

Г.Е. ЧЕРНУХА,  
И.В. БЛИНОВА

НЦАГиП им. акад.  
В.И. Кулакова, Москва

*Молодые женщины, имеющие синдром поликистозных яичников (СПКЯ), обращаются к гинекологу по поводу нарушений менструального цикла и бесплодия и не предъявляют жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако это не исключает формирования начальных стадий атеросклероза.*

**П**ри СПКЯ часто выявляются компоненты метаболического синдрома (МС) – абдоминальное ожирение, дислипидемия (ДЛП), инсулинорезистентность (ИР) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Подобные нарушения предполагают возрастание риска развития как сахарного диабета (СД) типа 2, так и кардиоваскулярных заболеваний, в частности, атеросклероза. Его диагностика основывается на биохимических показателях – нарушении соотношения липидов с транспортными белками и повышении маркеров системного воспаления, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Следует заметить, что частая ассоциация СПКЯ с ДЛП, ИР доказана большим числом научных исследований (1, 2, 3, 4), тогда как вопрос взаимосвязи синдрома с субклиническим воспалением остается дискуссионным (5, 6, 7, 8). Хотя при висцеральном ожирении и ИР, которые характерны для больных с СПКЯ, вполне логично предположить повышение уровня провоспалительных цитокинов. Воспаление сосудистой стенки способствует отложению липидов,

дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию атеротромботических осложнений.

Доклиническая диагностика кардиосклероза возможна путем оценки морфофункционального состояния сосудистой стенки сонных артерий и определения толщины интима-медиа (ТИМ). Результаты, приведенные на страницах научных журналов, неоднозначны. Одни авторы указывают на увеличение ТИМ у женщин с СПКЯ в репродуктивном возрасте (9, 10), другие утверждают, что подобные изменения выявляются лишь после 45 лет (11, 12).

Принимая во внимание высокую частоту ГА, сопряженную с различными метаболическими нарушениями, с середины 90-х годов для лечения СПКЯ с успехом используются инсулиносенситайзеры (ИС), в частности, метформин (Глюкофаж). Эта группа препаратов позволяет корректировать эндокринно-метаболические нарушения, что способствует регуляции менструального цикла и восстановлению фертильности более чем у половины больных (1, 13). В последние годы появились публикации о положительном эффекте этих препаратов на факторы воспаления, в виде снижения уровня вЧСРБ на 30% (L. Morin-Papunen), а по некоторым данным, в 3-4 раза (E.D. Kandarakis, I. Tarkun). Однако авторы расходятся во мнениях относительно механизмов воздействия бигуанидов на маркеры воспаления и функциональное состояние эндотелия (13, 14, 15). Относительно небольшого число работ по изучению маркеров атеросклероза у больных с СПКЯ и еще меньшее число исследова-

ний, посвященных влиянию на них гормональной и негормональной терапии, при сохраняющейся тенденции к росту и омоложению ССЗ дают основания к проведению научных исследований в этом направлении.

**Целью исследования** явилось изучение маркеров субклинического атеросклероза у больных с СПКЯ и оценка реакции на терапию ИС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 59 женщин с СПКЯ в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст  $23,3 \pm 2,2$  лет), с массой тела  $61,9 \pm 14,7$  кг (средний ИМТ  $24,9 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>). Избыточный вес имели 12 (20,3%) больных, ожирение I степени – 3 (5,1%), ожирение II степени – 3 (5,1%). Для всех больных были характерны нарушения менструального цикла, которые у 49 (83,1%) больных проявлялись олигоменореей, у 10 (16,9%) – вторичной аменореей. Во всех случаях отмечалось увеличение объема яичников (средний объем левого яичника составил  $18,5 \pm 3,3$  см<sup>3</sup>, правого –  $17,8 \pm 2,6$  см<sup>3</sup>). Диагностика СПКЯ проводилась согласно рекомендациям, предложенным в 2003 г. Объединенным конгрессом Европейского общества репродукции человека и Американского общества репродуктивной медицины (16).

Критериями исключения являлось отсутствие на момент исследования острого инфекционного процесса, отмена приема лекарственной терапии, в том числе гормональной, гипотензивной и гиполипидемической, в течение последних 3 меся-

цев. Группу контроля составили 20 здоровых женщин, подобранных по весу и возрасту (средний возраст  $29,5 \pm 3,3$  лет, средняя масса тела  $68,3 \pm 3,9$  кг), с регулярным менструальным циклом и отсутствием признаков ГА.

Протокол исследования включал динамическую оценку (исходно и через 6 месяцев терапии) антропометрических параметров (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и композиционного состава тела при помощи двухэнергетической рентгеноабсорбциометрии (ДРА) на аппарате фирмы «Lunar» с использованием программы «Total body» (США). На 2-4-й день самостоятельного или индуцированного менструального цикла радиоиммунными методами проводилось определение содержания гормонов в сыворотке крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ), общего тестостерона (Т), эстрадиола (Е2), 17-оксипрогестерона (17-ОН), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С). Производился расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле  $T \times 100 / TЭСГ$ . До и после терапии проводилась трансвагинальная эхография органов малого таза на аппарате фирмы «Aloka-SSD 650» (Япония). ГИ выявлялась на основе результатов перорального 2-часового ГТТ с 75 г глюкозной нагрузки. Уровни глюкозы и ИРИ определялись натощак, а также каждые 30 минут в течение последующих двух часов исследования. Количественная оценка гликемических и инсулиновых ответов на глюкозную нагрузку проводилась расчетным путем по величинам молярных площадей (S) под соответствующими секреторными кривыми, рассчитанными по трапециевидному правилу. О наличии ИР судили по индексам НОМА (глюкоза натощак (ммоль/л)  $\times$  ИРИ натощак (мкЕД/мл)/22,5) и Саго (глюкоза натощак (ммоль/л) / ИРИ натощак (мкЕД/мл)). НТГ диагностировались согласно рекомендациям ADF от 2005 г. (17).

Липидный спектр крови оценивали по основным показателям, характеризующим обмен и транспорт липидов: общему холестерину (ХС),

ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, коэффициенту атерогенности (КА), уровню аполипопротеинов А1 и В (апоА1, апоВ), коэффициенту апоВ/апоА1, уровню ЛП(а). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак спустя 12 ч после приема пищи. При анализе данных использовали Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике от 2005 г. (18).

Сывороточная концентрация вЧСРБ оценивалась методом ELISA с использованием сыворотки и реактивов CardioPhase hsCRP (Германия) в лаборатории экспериментальной биохимии ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  – методом твердофазного ИФА с помощью коммерческих наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и «BD Biosciences Pharmingen» (USA) в лаборатории «Invitro» г. Москвы.

Измерение ТИМ общих сонных артерий и выявление атеросклеротических бляшек проводилось с помощью ультразвука высокого разрешения (12 МГц) аппаратом Vivid-7 GE Medical System на базе «Отдела новых методов исследования и диагностики» ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Пациенткам основной группы после исходного обследования был проведен 6-месячный курс терапии препаратом Глюкофаж (Glicosophage 500, Nусcomed, Норвегия) в суточной дозе 1500 мг, в непрерывном режиме.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows версия 6, StatSoft Inc (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для диагностики начальных стадий атеросклероза у больных с СПКЯ изучалось состояние сосудистой стенки наружных, внутренних, общих сонных, подключичных артерий и брахицефального ствола, включающее измерение ТИМ.

Средняя ТИМ общей сонной артерии справа/слева у женщин с СПКЯ составила  $0,51 \pm 0,11 / 0,53 \pm 0,16$  мм и практически не отличалась от аналогичного показателя в группе контроля ( $0,50 \pm 0,05 / 0,53 \pm 0,06$  мм). В 4 (6,8%) случаях было выявлено

утолщение сосудистой стенки общей сонной артерии более 0,8 мм. Кроме изменений ТИМ выявлялись и локальные утолщения сосудистых стенок, характерные для начальных стадий образования атеросклеротических бляшек. Такой характер изменений был диагностирован у каждой четвертой больной (23,7%) с СПКЯ. Патологические зоны в стенках артерий представляли собой различные этапы формирования атеросклеротических бляшек: от локального утолщения стенки без нарушения структуры слоев до утолщения с уплотнением и отсутствием дифференциации на слои с признаками шероховатости внутреннего слоя. В ряде случаев имели место уже полностью сформированные атеромы, не стенозирующие сосуд. Подобные изменения локализовались преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии. В группе контроля начальные атеросклеротические изменения были выявлены только у одной женщины, что достоверно реже, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ позволил установить прямую взаимосвязь ТИМ с возрастом женщин как в группе с СПКЯ ( $r = 0,385$ ), так и в группе контроля ( $r = 0,520$ ), а также с ИМТ ( $r = 0,410$ ) и ХС ( $r = 0,350$ ) у больных с СПКЯ.

Полученные данные указывают на существенные изменения количественного и качественного состава липидов и липопротеидов у больных с СПКЯ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). При отсутствии достоверных различий по средним уровням общего ХС было выявлено значимое увеличение средних значений атерогенных фракций липидов: ТГ – на 37,5%, ЛПОНП – на 22,2%, наряду с достоверным снижением антиатерогенных ЛПВП на 19,5% относительно аналогичных показателей группы контроля. Это повлекло за собой повышение КА в 1,5 раза в основной группе по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). Параллельно выявлено повышение соотношения белковых компонентов – апопротеинов (апо) на треть в основном за счет возрастания концентрации апоВ. Определение сывороточного уровня ЛП(а) у боль-



\* Достоверные отличия по отношению к группе контроля (p < 0,05).

**Рисунок 1. Средние уровни цитокинов в сыворотке крови больных с СПКЯ**

ных с СПКЯ показало двукратное его повышение в сравнении с группой контроля (p < 0,05).

Частота ДЛП среди больных с СПКЯ составила 57,6%, в том числе изолированная гиперхолестеринемия (IIa тип) – 35,3%, гипоальфа-липопротеидемия – 20,6% и гипертриглицеридемия (IV тип) – 3,4%. Проведение корреляционного анализа позволило выявить положительные корреляции ИМТ с ХС, ТГ, ЛПОНП, АпоВ и В/А1 (r = 0,321, r = 0,520, r = 0,468, r = 0,448, r = 0,484, p < 0,05) и отрицательные – с ЛПВП и АпоА1 (r = -0,395, r = -0,446, p < 0,05). Взаимосвязь яичниковых андрогенов и липидного обмена проявлялась наличием прямой зависимости между ИСА и уровнями ХС, ТГ, ЛПОНП (r = 0,305, r = 0,577, r = 0,585, p < 0,05) и обратной – с уровнем ХС ЛПВП

(r = -0,369, p < 0,05). Менее тесная взаимосвязь определялась между липидами и концентрацией половых стероидных гормонов. Удалось выявить лишь отрицательную корреляцию ЛПВП с уровнями Т, Т<sub>св</sub>, БДТ и А (r = -0,311, r = -0,369, r = -0,312, r = -0,389, p < 0,05) и положительную с уровнем Е2 (r = 0,307, p < 0,05).

Согласно протоколу исследования, проведена оценка основных маркеров хронического воспаления. В клинической практике сывороточный уровень вчСРБ, превышающий 3,0 мг/л, рассматривается как признак хронического вялотекущего воспалительного процесса. Исходя из этих критериев, 20 (33,9%) пациенток имели субклиническое воспаление. Средний показатель вчСРБ у больных с СПКЯ примерно в 6 раз превышал таковой у здоровых женщин (рисунок 1). Повышенные значения ФНО-α (> 8,1 пг/мл) были обнаружены у 24 (40,7%) больных, средний показатель был выше контрольных значений примерно в 2,5 раза. Сывороточное содержание ИЛ-6 ни в одном случае, как в основной, так и в контрольной группе, не превышало референтных значений (> 4,1 пг/мл). Вместе с тем в группе больных с СПКЯ средний показатель оказался выше, чем в контрольной группе почти в десять раз.

Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь вчСРБ, ИЛ-6, ФНО-α с общим количеством жировой ткани (r = 0,372, r = 0,402, r = 0,356) и ее содержанием в области туловища (r = 0,411, r = 0,426, r = 0,399), а также с уровнем ИРИ на фоне ГТТ (r = 0,354), ТГ (r = 0,344) и

обратную – с ЛПВП (r = -0,493). В группе больных с повышенным уровнем Т выявлялась прямая зависимость вчСРБ от уровня ЛГ/ФСГ и Т (r = 0,324, r = 0,287, соответственно) и отрицательная – от уровня Е2 (r = -0,323).

Как уже указывалось, для коррекции эндокринно-метаболических нарушений больным был проведен 6-месячный курс терапии Глюкофажем. Установлено выраженное влияние на антропометрические показатели: масса тела больных в среднем снизилась на 3,2 ± 1,0 кг; ОТ, ОБ и ОТ/ОБ соответственно на 2,5 см (3%), 6,5 см (6,5%), 0,06 (7,4%). Достоверно уменьшились относительные показатели содержания общей массы жировой ткани (на 9,9% от исходных значений) во всех отделах, отмечалось более благоприятное ее перераспределение за счет уменьшения андроида жира, что подтверждает достоверное понижение индекса А/Г с 0,93 ± 0,05 до 0,89 ± 0,05.

Проведенное лечение оказывало положительное влияние на липидный спектр крови. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что к концу 6-го месяца терапии достоверно снизилось среднее содержание общего ХС и повысилось содержание ХС ЛПВП, что ассоциировалось с уменьшением КА в 1,2 раза. Уровни ТГ и ХС ЛПОНП уменьшились соответственно на 19% и 31,6%. На фоне лечения на 13,3% снизился индекс АпоВ/АпоА1, как за счет повышения содержания АпоА1, так и снижения АпоВ. Была выявлена обратная корреляционная зависимость снижения уровня ХС от возраста пациенток (r = -0,326) и прямая – от степени коррекции уровня стимулированного ИРИ на фоне терапии (r = 0,463). Коррекция липидных показателей сопровождалась снижением частоты ДЛП в виде преимущественного уменьшения гиперхолестеринемии (на 32,4%).

Выявлено положительное влияние Глюкофажа на маркеры хронического системного воспаления. Средний уровень вчСРБ понизился в 1,5 раза с 2,4 ± 0,9 до 1,8 ± 0,8 мг/л, но достоверные отличия от показателей группы контроля сохранились (p < 0,05) (рисунок 2). Частота повышенных уровней вчСРБ существенно не из-

**Таблица. Основные показатели липидного спектра крови на фоне терапии ИС (M±SD)**

Параметры	Больные с СПКЯ, n=59		Группа контроля, n=20
	До лечения	После лечения	
ХС (моль/л)	5,04 ± 1,02*	4,81 ± 0,55*	4,68 ± 0,12
ТГ (ммоль/л)	0,99 ± 0,2*	0,8 ± 0,1*	0,8 ± 0,03
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,34 ± 0,2*	1,47 ± 0,07**	1,54 ± 0,05
ХС ЛПОНП (моль/л)	0,43 ± 0,01*	0,36 ± 0,05**	0,36 ± 0,01
ХС ЛПНП (моль/л)	2,84 ± 0,1	1,81 ± 0,05**	2,61 ± 0,09
Апо А1 (мг/дл)	149,0 ± 4,7	145,9 ± 3,7	155,3 ± 3,0
Апо В (мг/дл)	84,6 ± 3,9*	78,1 ± 3,5**	79,1 ± 4,1
АпоВ/АпоА1	0,66 ± 0,08	0,55 ± 0,03**	0,51 ± 0,03
КА	2,9 ± 0,43	2,4 ± 0,31**	2,01 ± 0,12
ЛП(а)	12,7 ± 5,0*	17,7 ± 4,9**	5,2 ± 2,3

\* Достоверность различий исходных значений группы метформина по сравнению с группой контроля (p > 0,05).

\*\* Достоверность различий значений на фоне терапии по сравнению с исходными значениями (p > 0,05).

менилась (до лечения – 33,9%, после – 28,8%).

Одновременно наблюдалась положительная тенденция в сыровоточных уровнях провоспалительных цитокинов. Так, несмотря на отсутствие достоверных различий в средних уровнях ФНО- $\alpha$  до и после лечения (с 8,2 до 2,7 пг/мл), число больных, имеющих повышенные значения данного показателя, снизилось с 24 (40,7%) до 18 (30,5%). Средние концентрации ИЛ-6 за время лечения Глюкофажем не изменились ( $2,8 \pm 0,3$  и  $2,6 \pm 0,4$  пг/мл).

Шестимесячный курс ИС существенно не отразился на средних значениях ТИМ общих сонных артерий (после терапии средняя ТИМ составила  $0,51 \pm 0,12/0,52 \pm 0,18$  мм). Также не изменилось число больных, имеющих утолщение сосудистой стенки.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о факторах риска и частоте возникновения кардиоваскулярных заболеваний среди больных с СПКЯ не имеет однозначной трактовки, хотя в последние годы вектор научных исследований значительно сместился в сторону изучения взаимосвязи этих патологических состояний. Ведущая роль в развитии атеросклероза и формировании сердечно-сосудистых рисков традиционно отводится нарушениям метаболизма и транспорта липидов, которые, по мнению большинства авторов, характерны и для больных СПКЯ независимо от ИМТ (15, 19). Частота ДЛП среди больных с СПКЯ составила 57,6%, что соответствует данным большинства публикаций о высокой частоте липидных нарушений у этой категории больных. Как и следовало ожидать, в структуре ДЛП доминируют изолированная гиперхолестеринемия (35,3%), гипоальфа<sub>2</sub>липопротеидемия (20,6%). Эти изменения в сочетании с ИР могут приводить к повышенной восприимчивости ЛПНП к перекисной модификации и последующему фагоцитозу макрофагами с образованием пенных клеток – одному из ключевых моментов в патогенезе атеросклероза.

Данные корреляционного анализа указывают на то, что развитие ДЛП

при СПКЯ сопряжено как с негативным воздействием андрогенов, так и с избыточным содержанием жировой ткани и ИР. Хотя имеются публикации, в которых не выявлено участие ГА в развитии нарушений метаболизма липидов при СПКЯ (4). Нам представляется интересной позиция E. Talbot (1998) и D. Sibula (2000) относительно риска развития ССЗ у женщин с СПКЯ. По их мнению, несмотря на возрастное «стирание» различий липидного профиля женщин с СПКЯ с ранее здоровыми пациентками вследствие развития ДЛП в пери- и постменопаузе, при СПКЯ наблюдается более длительное воздействие ДЛП на сосудистую стенку, которое может способствовать их большей подверженности ССЗ.

С современной точки зрения, значительная роль в патофизиологии атеросклеротического процесса и развитии кардиоваскулярных заболеваний отводится фактору воспаления (10, 12, 20, 21). Маркеры воспаления, такие как вЧСРБ и ИЛ-6, рассматриваются в качестве предикторов ССЗ и СС катастроф (7, 15). Мы знакомы с публикациями, в которых приводятся данные о повышенном содержании вЧСРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови больных с СПКЯ, однако они, как правило, были выполнены на женщинах с ИР, ГИ и высокими ИМТ. В ряде работ, где были обследованы больные без ожирения и ГИ, не указывается на наличие достоверных различий по этим показателям и высказывается предположение о зависимости концентрации провоспалительных маркеров лишь от метаболических параметров. В нашей работе получены данные о значительном повышении маркера воспаления (вЧСРБ в 5-6 раз, ИЛ-6 – в 11 раз и ФНО- $\alpha$  – в 2 раза) в группе больных с СПКЯ относительно здоровых женщин. Превышение нормативных значений вЧСРБ наблюдалось в 20 (33,9%) случаев, ФНО- $\alpha$  – в 24 (40,7%), тогда как показатели ИЛ-6 были в пределах референтных границ. Полученные в работе данные подтверждают тесную взаимосвязь вЧСРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  с общим количеством жировой ткани и ее содержанием в области туловища, в меньшей степени с



\* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).  
 \*\* Достоверные различия показателей до и после терапии ИС ( $p < 0,05$ ).  
 \*\*\* Достоверные различия группы контроля после терапии по отношению к группе контроля после 6 месяцев приема ИС ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 2. Средние уровни вЧСРБ на фоне терапии Глюкофажем**

уровнем Т и Е2. Провоспалительные цитокины могут повышать риск раннего развития атеросклероза посредством стимулирующего влияния на печеночный синтез холестерина, через механизмы воздействия на чувствительность к инсулину, стимуляцию липолиза в адипоцитах и целый ряд других путей.

Важным этапом диагностики атеросклероза является изучение морфофункционального состояния сосудистой стенки сонных артерий и определение ТИМ. Следует заметить, что исследования, в которых приводятся данные об увеличении ТИМ сонных артерий у больных с СПКЯ, чаще выполнены на выборках больных более старшей возрастной группы с повышенными значениями ИМТ (12). В исследовании, сопоставимом с нашим по возрасту и ИМТ больных, ни в одном случае авторами не выявлено повышенных значений ТИМ, хотя средние уровни данного показателя оказались более высокими при СПКЯ, чем в группе контроля. По результатам нашего исследования, достоверных различий по средним значениям ТИМ между основной и контрольной группой не обнаружено, у 6,8% больных диагностировано утолщение стенки общей сонной артерии. Увеличение ТИМ коррелирует с биохимическими маркерами атеросклероза (повышенными уровнями apoB/A1, ЛП(a), вЧСРБ, ФНО и пониженными уровнями ЛПВП), которые используются в качестве предикто-

ров формирования атеросклеротического процесса. С нашей точки зрения, важным представляется тот факт, что, в отличие от группы здоровых женщин, у каждой четвертой (23,7%) больной с СПКЯ уже в молодом возрасте имеются локальные изменения сосудистой стенки, свидетельствующие о начальных этапах развития атеросклероза.

Принимая во внимание ассоциацию СПКЯ с факторами риска ССЗ, необходимо не только информировать больных о высокой вероятности развития этих заболеваний, но и проводить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на их модификацию. Многочисленные данные о положительном эффекте ИС на эндокринно-метаболические параметры больных с СПКЯ и имеющиеся сведения об их возможном позитивном влиянии на факторы риска атеросклероза послужили основанием для назначения Глюкофажа – лекарственного средства из группы бигуанидов, использование которого, по разным данным, позволяет достичь регуляции менструального цикла у 50-75% больных (1). Данное исследование было сфокусировано на изучении воздействия препарата на традиционные факторы риска атеросклероза, маркеры воспале-

ния и состояние ТИМ. После 6-месячного курса терапии масса тела больных снизилась в среднем на  $3,5 \pm 1,2$  кг, отмечено более благоприятное распределение жировой ткани. Подобное влияние Глюкофажа нам известно (13, 22), хотя препарат и не предназначен для лечения ожирения. На фоне приема Глюкофажа отмечена положительная динамика липидных показателей, в большей степени проявляющаяся достоверным снижением уровня ХС, повышением ЛПВП и уменьшением апоА/апоВ, что в совокупности указывает на снижение атерогенного потенциала крови. Если подобное влияние Глюкофажа было вполне ожидаемым, поскольку ранее уже было продемонстрировано в большом числе исследований (13, 20), то выраженная положительная динамика маркеров хронического воспаления, отмеченная после 6 месяцев терапии, оказалась несколько неожиданной. Терапия Глюкофажем ассоциировалась со снижением маркеров воспаления, что может быть связано с уменьшением количества жировой ткани, степени выраженности ИР и ГА (23). После лечения существенно уменьшилось число больных с повышенными уровнями вЧСРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Хотя достоверных различий средних показате-

телей за 6 месяцев лечения достичь и не удалось, отмечалась четкая тенденция к их нормализации. Можно полагать, что проведение более длительного курса терапии позволит получить более значимые результаты. Локальные утолщения стенок сосудов, как и ТИМ, не претерпели значительных изменений за время лечения. Это указывает на то, что процесс формирования атеросклеротических бляшек следует предупреждать на более ранних этапах. Для этого необходимо проводить адекватное обследование, позволяющее выявить больных, имеющих предикторы формирования атеросклероза.

Таким образом, СПКЯ характеризуется не только нарушениями репродуктивной системы, но и повышенным риском развития атеросклероза, о чем свидетельствует высокая частота ДЛП, повышение уровней вЧСРБ и ФНО- $\alpha$  и формирование атеросклеротических бляшек, выявленное в каждом четвертом случае. Глюкофаж, наряду с коррекцией клинических проявлений СПКЯ, обладает антиатерогенным эффектом посредством положительного влияния на липидный спектр крови, массу тела и маркеры системного воспаления, что должно учитываться при выборе терапии. 

## Литература

1. Шевцова В.Л. Клиническое значение эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников и оптимизация методов их терапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 207 с.
2. Antoine H.J. et al. Genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor gamma influence insulin resistance and testosterone levels in normal women, but not those with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. 2007; 87: 862-869.
3. Hart R. et al. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2004; 18: 671-81.
4. Legro R.S. et al. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001; Vol. 1, 111, №8: 607-613.
5. D-Kandarakis E. et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86 (10): 4666-4673.
6. Guzelmeric K. et al. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Sep; 23 (9): 505-10.
7. Moran L.J. et al. C-reactive protein before and after weight loss in overweight with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metabol*. 2007; 92 (8): 2944-2851.
8. Wild S. et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*. 2000; 52(5): 595-600.
9. Cibula D. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with history of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2000; 15 (4): 785-789.
10. Orio F. et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J of Endocrinol Metabol*. 2004; 89 (9): 4588-4593.
11. Dahlgren L.O. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992; 71 (8): 599-604.
12. Talbott E.O. et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000: 2414-2421.
13. Palomba S. et al. Role of metformin in patients with polycystic ovary syndrome: the state of the art. *Miherva Ginenacol*. 2008; 60 (1): 77-82.
14. Morin-Papunen L. et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metabol*. 2003; 88 (10): 4649-4654.
15. Orio F. et al. Metformin administration improves leukocyte count in women with polycystic ovary syndrome: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 69-73.
16. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group// Revised 2003.
17. The IDF consensus worldwide definition// Revised 2005.
18. *European Heart Journal*. 2003; 24: 1601-1610.
19. Montagnani M. et al. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2000; 2: 285-292.
20. Naderali E.K. et al. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols. *Clin Sci* 2001; 101 (5): 499-506.
21. Tarcun I. et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *Clin Endocrinol Metabol*. 2004; 89(11): 5592-5598.
22. Puder J.J. et al. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *Clin Endocrinol Metabol*. 2005; 90 (11): 6014-6021.
23. Diamanti-Kandarakis E. et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006 Oct; 36(10): 691-7.

# Календарь мероприятий на II полугодие 2009 года

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

21 ОКТЯБРЯ

## **Офтальмология**

Руководитель: профессор **С.Э. Аветисов**, главный специалист по офтальмологии ГМУ УД Президента РФ, директор НИИ глазных болезней РАМН

11 НОЯБРЯ

## **Эндокринология**

Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ

18 НОЯБРЯ

## **Перинатальная патология у детей, связанная с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом во время беременности и родов**

Руководитель: профессор **А.С. Петрухин**, зав. кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ

25 НОЯБРЯ

## **Дерматология**

Руководитель: профессор **О.Л. Иванов**, главный дерматовенеролог ГМУ УД Президента РФ

2 ДЕКАБРЯ

## **Нарушение системы гемостаза в практике акушера-гинеколога**

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии ГМУ УД Президента РФ

9 ДЕКАБРЯ

## **Хирургия, анестезиология, реаниматология**

Руководитель: профессор **Е.И. Брехов**, заместитель главного хирурга ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой хирургии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

23 ДЕКАБРЯ

## **Кардиология (Школа ВНОК)**

Руководители: профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ, профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

А.М. МКРТУМЯН  
МГМСУ

# Пиоглитазон занял достойное место в новом Консенсусе ADA/EASD

*Сахарный диабет (СД) наряду с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией является фактором риска сосудистых осложнений, которые придают медико-социальную значимость заболеванию. Около 85-95% СД составляют больные с СД типа 2.*

**М**едицинская и социальная значимость СД типа 2 определяется прежде всего его тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, сокращением продолжительности и ухудшением качества жизни (1, 7, 10). Медико-социальная значимость СД типа 2 особенно возросла в последнее десятилетие, как пропорция лиц, достигших показателя холестерина  $\leq 5,2$  ммоль/л, а АД  $\leq 130/80$  мм рт. ст., показатель HbA1c ухудшился. Естественно, что риск сердечно-сосудистой смертности в 3 раза выше относительно общей популяции (2-6, 8, 9).

Центральным звеном патогенеза СД типа 2 является инсулинорезистентность, которая приводит к прогрессирующему снижению секреторной функции бета-клеток поджелудочной железы (2, 3). При манифестации СД типа 2 секреция инсулина снижается на 50%, чувствительность к инсулину – на 70% (5). В настоящее время известно более 40 различных состояний, при которых формируется инсулинорезистентность той или иной степени. Инсулинорезистентность сопутствует стрессам, инфекциям, уменьшению физической активно-

сти, пожилому возрасту, приему алкоголя, ожирению и многим другим состояниям (5).

Тиазолидиндионы, пиоглитазон и росиглитазон являются агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-гамма). Активация PPAR-гамма повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины или белки, которые модулируют метаболизм глюкозы и жиров (см. рисунок). В результате улучшается чувствительность к инсулину в печени, мышечной и жировой ткани. Активация PPAR-альфа изменяет продукцию и метаболизм липидов в печени и в других тканях.

Тиазолидиндионы пересекают плазматическую мембрану и проходят через цитоплазму к ядру, где они соединяются с комплексами PPAR/RxR. Этот активированный комплекс соединяется с рибосомными структурами. Как только инсулин соединяется с рецептором, наступает пострецепторный эффект, но, что важно, инсулин также посылает трансъядерный сигнал в ядро для активации факторов транскрипции в рибосомном матриксе транспорта глюкозы в клетку. Активный тиазолидиндион-PPAR/RxR-комплекс повышает функцию и эффективность процессов фактора транскрипции, который инициировал инсулин. Это повышение увеличивает эффекты инсулина на ядро. В результате включается сигнал для формирования белков, участвующих в энзиматических процессах, росте клеток, регуляции актив-

ности инсулиновых рецепторов. Благодаря уникальному механизму действия глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин.

Являясь классическим сенситайзером (повышающим чувствительность), глитазоны эффективно влияют на постпрандиальную и на тощаковую гликемию при наличии собственной достаточной секреции инсулина. Неудивительно, что тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон) нашли широкое применение в терапии СД типа 2 в качестве препаратов второй линии, которое подтверждено совместным консенсусом ADA/EASD (Американская диабетическая ассоциация/Европейская ассоциация по изучению диабета) в конце 2006 г. (11). Будучи без года 10 лет на рынке, тиазолидиндионы продемонстрировали высокую эффективность у тучных диабетиков. При этом изначально были известны некоторые нежелательные явления, связанные с использованием ТЗД, и грамотное назначение этих препаратов позволяло избежать вероятность их развития.

Однако последние годы резко актуализировалась тема нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема тиазолидиндионов, причиной для чего послужила публикация Nissen и соавт. (2007) в «New England Journal of Medicine» (12), которая вызвала широчайший резонанс среди медицинской общественности во всем мире и неоднократно

обсуждалась как в международной, так и российской медицинской печати. В статье под названием «Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин» Nissen и Wolski представили мета-анализ данных 42 рандомизированных клинических исследований, в результате которого был сделан вывод, что применение росиглитазона (Авандия) достоверно связано с повышенным риском инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечной недостаточности по сравнению с плацебо или активной контрольной группой, получавшей другие сахароснижающие препараты. Такие известные исследования, как ADOPT и DREAM, тоже вошли в мета-анализ. Анализируя, как было сказано выше, данные 42 рандомизированных клинических исследований, исследователи обнаружили повышенные риски развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности – 1,43; 95% доверительный интервал 1,03-1,98;  $p = 0,03$ ) и смерти от сердечно-сосудистых событий (коэффициент вероятности 1,64; 95% доверительный интервал 0,98-2,74) среди больных СД типа 2, получавших росиглитазон.

Для объективности следует указать, что осуществить добросовестный мета-анализ столь большого числа исследований разной продолжительности в неоднородных популяциях больных, притом с оценкой различных конечных точек в каждом из исследований, практически сложно, а может быть, и невозможно. Немаловажен и тот факт, что только 2 исследования – ADOPT и DREAM – долгосрочные. Необходимо отметить, что многоцентровое исследование ADOPT в основном было посвящено влиянию тиазолидиндионов на минеральную плотность костной ткани и риску развития переломов.

В отношении влияния на сердечно-сосудистый риск результаты этих долгосрочных исследований не выявили статистически значимой разницы по частоте инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, впервые возникшей стенокардии и смерти между группами росиглитазона и другими са-

хароснижающими препаратами.

Мета-аналитические исследования оказывают неоценимую помощь в охвате и анализе большого количества разноплановых данных, однако следует всегда учитывать, что результаты любого мета-анализа имеют лишь относительную достоверность и не могут сравниться с результатами проспективных крупномасштабных исследований. Основная роль мета-анализа – «поймать» проблему и обосновать актуальность дальнейших проспективных исследований.

Недавно были опубликованы результаты промежуточного анализа исследования RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) (13), медиана периода наблюдения которого должна составить 6 лет. Опубликованные данные основываются на длительности наблюдения, медиана которого составила 3,75 лет. Промежуточные результаты подтверждают, что росиглитазон действительно повышает риск развития сердечной недостаточности, однако риск смерти в связи с сердечно-сосудистой патологией не нарастает. Причиной развития сердечной недостаточности исследователи склонны считать задержку жидкости в организме, повышающую нагрузку на левое предсердие, и увеличение легочного венозного давления.

Публикация Nissen и соавт. (2007) вызвала широкий резонанс и побудила многих исследователей обратиться ко второму препарату из группы тиазолидиндионов – пиоглитазону и провести сравнение с росиглитазоном относительно сердечно-сосудистого риска. Charles M. Gerrits et al. (14) провели ретроспективное когортное исследование пациентов, которым инициирующая терапия СД проводилась пиоглитазоном или росиглитазоном. Относительный риск госпитализации по поводу ОИМ после инициации лечения этими препаратами был оценен с помощью мультивариантного анализа методом Кокса, в котором учитывались конечные точки: госпитализация или коронарная реваскуляризация.

В общей сложности 29911 пациентов удовлетворили критериям включения для этой ретроспективной когорты, из которых 14807 получали пиоглитазон, 15104 – росиглитазон. В среднем пациенты обеих групп принимали препараты 11 месяцев. Двое из трех пациентов в обеих группах были мужчины, а средний возраст больных составил 56 лет. Демографические данные, анамнез, фармакотерапия в обеих группах были сопоставимы с небольшими исключениями: статины и фибраты чаще получали пациенты в группе пиоглитазона, более высокая распространенность гиперлипидемии и более частое применение метформина наблюдалась в группе росиглитазона. Коэффициент вероятности госпитализации по поводу ОИМ был 0,78; 95% доверительный интервал 0,63-0,96. Относительный риск по ОИМ или коронарной реваскуляризации был 0,85; ДИ 95% (0,75-0,98).

Среди пациентов, принимавших пиоглитазон, за исследуемый период по поводу ОИМ были госпитализированы 161 пациент (1,1%), в то время как среди принимавших росиглитазон – 214 пациентов (1,4%). Это ретроспективное когортное исследование (14) показало, что применение пиоглитазона привело к относительному снижению риска госпитализации больных СД типа 2 по поводу ОИМ на 22% по сравнению с росиглитазоном.

Несмотря на то, что пиоглитазон и росиглитазон имеют сходное влияние на углеводный обмен, отчетливо проявляются различия в метаболизме липидов. Анализ в данном исследовании показал, что пиоглитазон способствовал снижению уровня триглицеридов, в то время как в группе росиглитазона наблюдался рост этого показателя. Кроме того, пиоглитазон способствовал повышению холестерина липопротеинов высокой плотности в большей степени, чем росиглитазон.

Исследователи обнаружили благоприятные изменения в концентрации и размерах атерогенных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности при применении пиоглитазона. Положительное влияние пиоглитазона на

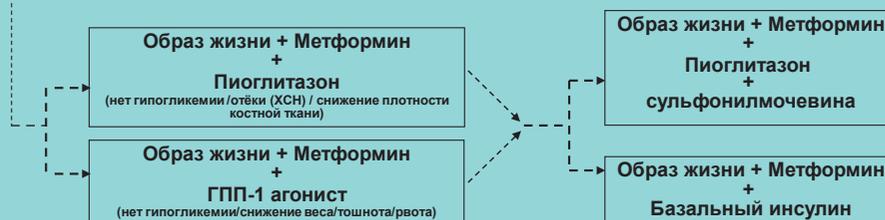


## Алгоритм

## Ряд 1: хорошо подтвержденный терапевтический эффект



## Ряд 2: менее подтвержденный терапевтический эффект



Nathan DM, et al. Diabetes Care. 2008;31:Epub Ahead of Print Oct 22

Рисунок. Последняя редакция Консенсуса ADA/EASD (2008): алгоритм лечения СД типа 2

липидный обмен было выявлено в ходе исследования PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором участвовало 5238 больных СД типа 2 с макрососудистыми осложнениями в анамнезе. Подключение к диете, ПССП или комбинации сахароснижающих препаратов, 45 мг пиоглитазона в течение 3 лет повысило уровень ЛПВП на 9% и снизило уровень триглицеридов на 13%.

Что особенно интересно, частота смертельных исходов или развитие новых макрососудистых осложне-

ний снизились на 10% при небольшом повышении частоты развития сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (10,8% и 7,5% соответственно).

Вместе с тем необходимо учесть, что подобные исследования имеют потенциальные ограничения, которые должны быть приняты во внимание при интерпретации результатов. Во-первых, в ряде ретроспективных исследований обработка данных осуществлена без рандомизации, и в таком случае сохранялась возможность игнориро-

вания ряда таких факторов риска, как, например, ИМТ, курение, физическая активность и диета.

Обобщая обзор данных наиболее известных публикаций, необходимо еще раз отметить, что небывалый резонанс, вызванный сообщениями о нежелательных явлениях со стороны тиазолидиндионов, касался росиглитазона. О каких-либо новых нежелательных явлениях в отношении пиоглитазона не сообщается. При назначении глитазонов следует тщательно обследовать больного и исключить в первую очередь наличие хронической сердечной недостаточности, а у женщин в менопаузе – остеопороз. Учитывая при назначении глитазонов все противопоказания, можно успешно предотвратить развитие серьезных осложнений.

Согласно последней редакции Консенсуса ADA/EASD (2008) по лечению СД типа 2, пиоглитазон (но не росиглитазон) введен во второй ряд препаратов выбора. Препараты этого ряда также являются эффективными антидиабетическими средствами, однако для подтверждения в полной мере терапевтического эффекта требуется время, ведь препараты первого ряда используются уже не один десяток лет: инсулин скоро отметит 100-летие, а метформин и сульфонилмочевина полувекковой юбилей.

Таким образом, смело можно сказать, что пиоглитазон, являясь мощным сенситайзером инсулина, остается безальтернативным средством борьбы с инсулинорезистентностью – ключевым механизмом в развитии СД типа 2.

## Литература

- California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for Improving the care of the older person with diabetes mellitus // J Am Geriatr Soc. 2003; 51: S265-280.
- DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern. Med. 1999; 131: 281-303.
- Gregori F, Ambrosi F, Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. // Diabet Med. 1999; 16(12): 1016-1024.
- Kuusisto J., Mykkanen J., Pyorala K., Laakso M. Non-insulin dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects // Stroke. 1994; 25(6): 1157-1164.
- Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke 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; 40(7): 850-857.
- 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; 16 (4): 621-629.
- Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello 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; 49(5): 735-740.
- Olson D.E., Norris. Diabetes in older adults. Overview of AGS guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric population // Geriatrics. 2004; 59(4): 18-24.
- Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations // Drugs Aging. 2001; 18(1): 31-44.
- Shorr R.L., France L.V., Resnick H.E. et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // J Am Geriatr Soc. 2000; 48(3): 264-267.
- Natan D. et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia. 2006; 49: 1711-21.
- Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007; 356: 2457-71.
- Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Gomis R., Hanefeld M., Jones N.P., Komajda M., McMurray J.J., RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. N Engl J Med. 2007 Jul 5; 357(1): 28-38.
- http://mc.manuscriptcentral.com/pds

# У пациентов с сахарным диабетом

Добавьте

# Пиоглит

(Пиоглитазон)

ОДИН РАЗ В СУТКИ

**Повышение чувствительности тканей к инсулину,  
снижает уровень липидов,  
свойные преимущества при сахарном диабете**

## Инструкция по применению

**Торговое название:** Пиоглит

**Международное непатентованное название:** Пиоглитазон

**Состав**

В 1 таблетке содержится:

**Активное вещество:** Пиоглитазон гидрохлорид (что эквивалентно пиоглитазону) – 16,54 мг (15,0 мг) и 33,08 мг (30,0 мг)

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения.

**Фармакологическое действие**

Гипогликемическое средство тиазолидиндионного ряда для перорального применения. Селективно стимулирует  $\gamma$ -рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR $\gamma$ ). PPAR $\gamma$  рецепторы обнаруживаются в тканях, играющих важную роль в механизме действия инсулина (жировой, скелетной мышечной ткани и в печени). Активация ядерных рецепторов PPAR $\gamma$  модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле концентрации глюкозы в крови и в метаболизме липидов. Снижает инсулинорезистентность, увеличивает расход инсулинозависимой глюкозы и снижает выброс глюкозы из печени. Снижает уровень триглицеридов, увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности и холестерина. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь абсорбция – высокая; пиоглитазон обнаруживается в плазме крови через 30 минут. Максимальная концентрация достигается через 2 часа, после приема пищи – через 3-4 ч. Объем распределения – 0,22-1,04 л/кг. Связь с белками плазмы – 99%. Интенсивно метаболизируется путем гидроксилирования и окисления; метаболиты также частично превращаются в глюкуроновые или сульфатные конъюгаты. Метаболиты М-II и М-IV (пиоглитазона гидроксида производные) и М-III (кетопроизводные пиоглитазона) проявляют фармакологическую активность. Основные изоферменты цитохрома P450, участвующие в печеночном метаболизме – CYP2C8 и CYP3A4, метаболизм осуществляется и с участием множества др. изоферментов, включая в основном внепеченочный изофермент CYP1A1. Концентрация в плазме общего пиоглитазона (пиоглитазон с активными метаболитами) достигается через 24 часа при ежедневном однократном применении. Равновесная концентрация в плазме и пиоглитазона, и общего пиоглитазона достигается через 7 дней.

Выводится преимущественно с желчью в неизменном виде или в виде метаболитов и удаляется с фекалиями; почками – 15-30% в виде метаболитов и их конъюгатов. Период полувыведения пиоглитазона и общего пиоглитазона – от 3 до 7 часов и от 16 до 24 часов, соответственно.

**Показания**

Сахарный диабет типа 2 (в монотерапии; в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином в тех случаях, когда диета, физические упражнения и назначение монотерапии одним из указанных выше гипогликемических средств не позволяют достигнуть адекватного гликемического контроля).

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к препарату;
- Сахарный диабет типа 1, диабетический кетоацидоз;
- Сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA);
- Тяжелая печеночная недостаточность (повышение активности ферментов печени в 2,5 раза выше верхней границы нормы);
- Беременность, период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (клинические исследования безопасности и эффективности применения пиоглитазона у детей не проводились).

**Способ применения и дозы**

Внутри, 1 раз в сутки (независимо от приема пищи). Монотерапия: 15-30 мг; максимальная суточная доза – 45 мг. Комбинированная терапия: производные сульфонилмочевины, метформин – лечение пиоглитазоном начинают с приема 15 мг или 30 мг (при возникновении гипогликемии снижают дозу препаратов сульфонилмочевины или метформина). Лечение в комбинации с инсулином: начальная доза – 15-30 мг/сут, доза инсулина остается прежней или снижается на 10-25% (в случае, если больной сообщает о гипогликемии, или концентрация глюкозы в плазме снижается до уровня менее чем 100 мг/дл).

**Побочное действие**

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, гипостезия, бессонница, ухудшение зрения.

*Со стороны дыхательной системы:* фарингит; синусит.

*Со стороны обмена веществ:* увеличение массы тела, гипогликемия.

*Со стороны системы кровообращения:* анемия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* метеоризм.

*Со стороны лабораторных показателей:* повышение активности аланинаминотрансферазы и креатининфосфокиназы; клинически незначительное снижение гематокрита и гемоглобина.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгия, миалгия.

**Передозировка**

В случае передозировки следует проводить соответствующие мероприятия, основываясь на клинической симптоматике и показателях лабораторных тестов.

**Особые указания**

*Гипогликемические состояния*

Пациенты, получающие пиоглитазон в комбинации с инсулином или пероральными гипогликемическими средствами, имеют риск развития гипогликемических состояний. В этом случае может быть необходимо снижение дозы совместно применяемых гипогликемических препаратов.

*Овуляция*

У пациенток с инсулинорезистентностью и ановуляторным циклом в пременопаузальном периоде лечение тиазолидиндионами, включая пиоглитазон, может вызвать возникновение овуляции. Следствием улучшения чувствительности этих больных к инсулину является риск возникновения беременности, если не используются адекватные средства контрацепции. При наступлении или планировании беременности следует прекратить терапию пиоглитазоном.

*Гематологические изменения*

Применение пиоглитазона может вызвать снижение показателей гемоглобина и гематокрита. Эти изменения могут быть связаны с увеличением объема плазмы и не связаны с другими значительными гематологическими клиническими эффектами.

*Отеки*

Пиоглитазон должен использоваться с осторожностью у пациентов с отеками.

*Влияние на сердечно-сосудистую систему*

В доклинических исследованиях тиазолидиндионы, включая пиоглитазон, вызывали увеличение объема плазмы и развитие гипертрофии сердечной мышцы (вследствие преднагрузки). В клинических исследованиях, из которых были исключены пациенты с сердечной недостаточностью III и IV класса (NYHA), не было выявлено увеличения частоты серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, потенциально связанных с увеличением объема плазмы (например, хроническая сердечная недостаточность).

*Влияние на печень*

Рекомендуется во время терапии пиоглитазоном проводить регулярный контроль концентрации печеночных ферментов в крови.

Терапию пиоглитазоном не следует начинать у пациентов с активными заболеваниями печени, или при повышении показателей АЛТ более чем в 2,5 раза выше нормы. У пациентов с исходным незначительным повышением АЛТ (в 1-2,5 раза больше нормы) или в любое время при проведении терапии пиоглитазоном следует провести обследование с целью выявления причин повышения активности «печеночных» ферментов.

**Форма выпуска**

Таблетки 15 мг, 30 мг

По 10 таблеток в стрип из алюминиевой фольги. По 3 стрипа вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.



Для получения более подробной информации обращайтесь в Представительство компании:

Россия, Москва 117420, ул. Профсоюзная 57, офис 722,

Тел.: (495) 334-28-77; факс (495) 332-61-13

М.В. ШЕСТАКОВА,  
И.В. ГЛИНКИНА

ЭНЦ Росмедтехнологий,  
ММА им. И.М. Сеченова,  
Москва

# LAUREL: ретроспективная программа по применению инсулина гларгин (Лантус®) для лечения пациентов с СД типа 2 в повседневной клинической практике

*В ближайшие десятилетия сахарный диабет (СД) типа 2, скорее всего, останется одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всем мире.*

**Э**то связано как с увеличением количества больных за счет прогнозируемого резкого роста заболеваемости в развивающихся странах и увеличения продолжительности жизни в индустриально-развитых странах, так и с преждевременной инвалидизацией и смертностью пациентов в связи с развитием поздних осложнений СД (5, 7, 12, 16, 15). Уже в настоящее время СД типа 2 является тяжелым бременем для экономики даже индустриально-развитых стран: затраты на лечение больных СД типа 2 в 2-3 раза выше, чем у лиц без этого заболевания, и растут по мере ухудшения гликемического контроля и прогрессирования осложнений (1, 6).

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали необходимость интенсивного гликемического контроля у пациентов с СД типа 2 с целью профилактики развития и прогрессирования микро- и макроваскулярных осложнений СД (14). В принятом в 2006 г. совместно ADA и EASD Консенсусе по ведению пациентов с СД типа 2 рекомендовано снижение уровня HbA1c как можно ближе к норме (< 6%) при условии отсутствия гипогликемических состояний, при этом целесообразно раннее начало и своевременная интенсификация инсулинотерапии (9).

В настоящее время на рынке имеется как минимум три препарата инсулина пролонгированного действия: уже ставший классическим НПХ-инсулин, а также аналоги инсулина – инсулин гларгин и инсулин детемир. Инсулин гларгин (Лантус®) – это первый аналог инсулина, который появился на мировом рынке в 2000 г. и применяется для лечения больных СД в Российской Федерации с 2003 г. За это время проведено большое количество хорошо контролируемых клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность инсулина гларгин, причем в большинстве исследований он сравнивался с НПХ-инсулином, наиболее широко применяемым для заместительной базальной терапии (3, 4, 8, 10, 11, 13, 17). Однако жесткость протоколов этих исследований создает ограничения для экстраполяции полученных таким образом результатов на повседневную клиническую практику. Более ценную информацию о применении изучаемых препаратов и их влиянии на пациентов могут обеспечить наблюдательные программы, включающие крупные когорты пациентов, применяющих эти препараты в повседневной жизни (2).

В связи с этим нами была проведена программа по применению инсулина гларгин (Лантус®) у больных СД типа 2 в широкой клинической практике.

**Основной целью** программы была оценка и сравнение эффективности применения инсулина гларгин и НПХ-инсулина (изменение уровня HbA1c) у пациентов с

СД типа 2. Также планировалось оценить и сравнить такие показатели эффективности и безопасности применения обоих инсулинов, как изменение гликемии натощак, средние дозы препаратов, частоту эпизодов гипогликемии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн.** Многоцентровая, открытая, ретроспективная программа с использованием параллельных групп, сравнивавшая продолжение терапии НПХ-инсулином и перевод с терапии НПХ-инсулином на терапию инсулином гларгин у пациентов с СД типа 2. Программа проводилась в поликлиниках Российской Федерации при участии 366 врачей-эндокринологов (рисунок 1).

Данные о пациентах регистрировались в специально разработанных картах-опросниках. В картах регистрировалась информация о демографических и антропометрических характеристиках пациента, о проводимой сахароснижающей терапии, дозах пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), типе базального инсулина и его суточной дозе, уровне HbA1c и гликемии натощак, частоте и типе гипогликемий, частоте проведения самоконтроля с помощью глюкометра, количестве посещений пациентом врача и случаев неотложной госпитализации.

**Характеристика пациентов.** В программу были включены 1192 пациента с СД типа 2, из них 796 (276 мужчин, 520 женщин) пациентов за 4-9 месяцев до момента включения в программу были переведены с терапии НПХ-инсулином на инсу-

лин гларгин (основная группа) и 396 (133 мужчины, 263 женщины) пациентов в течение минимум 12 месяцев до момента включения в программу получали НПХ-инсулин (контрольная группа).

*Критерии включения:*

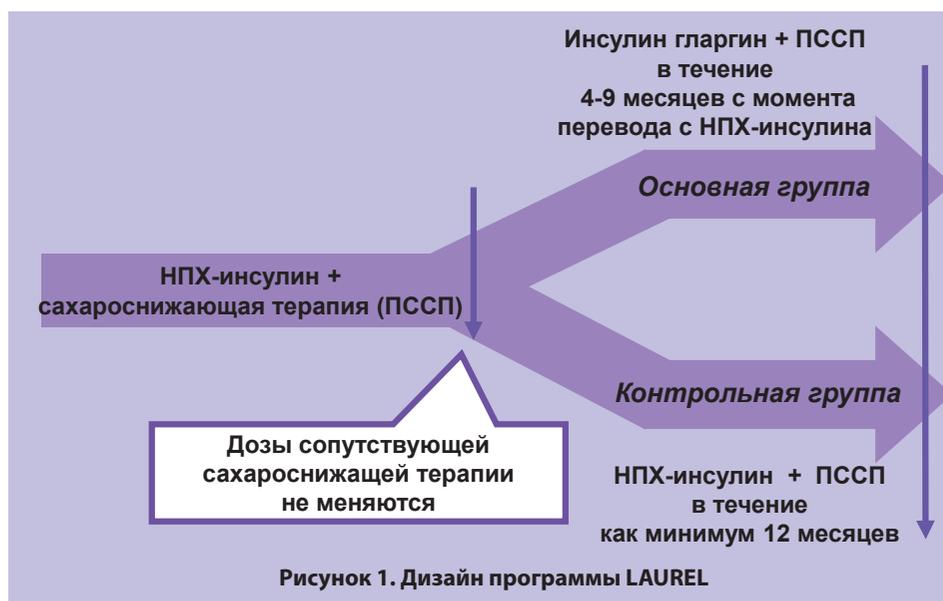
- СД типа 2;
- мужчины и женщины старше 18 лет;
- для основной группы – перевод с НПХ-инсулина на инсулин гларгин за 4-9 месяцев до включения в программу при условии отсутствия изменений в сопутствующей сахароснижающей терапии;
- для контрольной группы – терапия НПХ-инсулином в течение как минимум 12 месяцев до включения в программу при условии отсутствия изменений в сопутствующей сахароснижающей терапии.

*Критерии исключения:*

- пациенты с СД типа 2, получающие другие, отличные от инсулина гларгин и НПХ-инсулина, инсулины среднего и длительного действия, а также смешанные инсулины;
- СД типа 1;
- гестационный диабет;
- беременные и кормящие женщины;
- пациенты, находящиеся на стационарном лечении;
- любые клинически значимые органические или системные заболевания, делающие невозможным интерпретацию и оценку результатов;
- для основной группы – любые изменения в сахароснижающей терапии за исключением перевода с НПХ-инсулина на инсулин гларгин;
- для контрольной группы – любые изменения в сахароснижающей терапии в течение 6 месяцев до включения пациента в программу.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Статистический анализ.** Описательная статистика для демографических характеристик и величин HbA1c, гликемии натощак, дозы инсулина представлена в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Также использовался дисперсионный анализ повторных измерений ANOVA для оценки переменных эффективности – уровня HbA1c и гликемии натощак, дозы инсулина. В необходимых



**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в программу**

Показатель	Основная группа (перевод с НПХ-инсулина на инсулин гларгин), n = 796	Контрольная группа (терапия НПХ-инсулином), n = 396
Мужчины, n	276	133
Женщины, n	520	263
Возраст, лет	57,9 ± 8,5	60,8 ± 8,9
Длительность СД, лет	9,9 ± 5,6	10,9 ± 5,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 ± 4,7	29,6 ± 4,3
Доза базального инсулина, МЕ	26,8 ± 12,4	27,7 ± 10,6
Сопутствующая терапия ПССП, n (%)	416 (52,3%)	172 (43,4%)
Сопутствующая терапия прандиальными инсулинами, n (%)	313 (39,3%)	188 (47,5%)
HbA1c, %	9,0 ± 1,6	9,1 ± 1,6
Гликемия натощак, ммоль/л	9,5 ± 2,3	9,5 ± 2,3

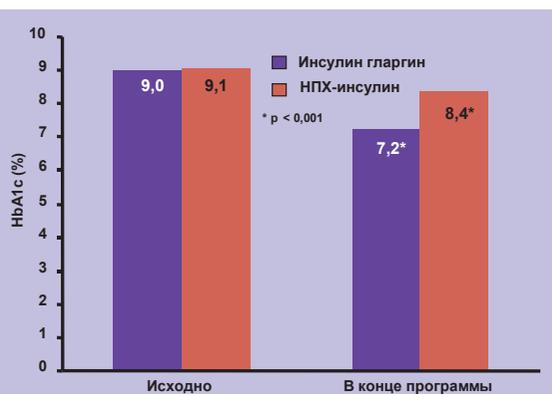
случаях параметрический анализ подтверждался непараметрическими методами. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера, методом  $\chi$ -квадрата, при помощи метода Мантель–Хенцеля. Сравнение внутри группы по качественным признакам осуществлялось при помощи критерия Мак-Немара. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде  $M \pm m$  ( $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартное отклонение). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Анализ эффективности.** Исходно уровень HbA1c в группе, переведенной на терапию инсулином гларгин, составлял  $9,0 \pm 1,6\%$ , в группе, продолжавшей терапию НПХ-

инсулином, –  $9,1 \pm 1,6\%$  ( $p = 0,449$ ). К концу наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c как в группе, получавшей инсулин гларгин, так и в группе, получавшей НПХ-инсулин:  $-1,8 \pm 1,40\%$  и  $-0,7 \pm 1,10\%$  соответственно ( $p < 0,001$  для обеих групп), однако уровень HbA1c в группе инсулина гларгин был статистически значимо ниже, чем в группе НПХ-инсулина ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2).

Уровень гликемии в группе, переведенной на терапию инсулином гларгин, исходно составлял  $9,5 \pm 2,3$  ммоль/л и не отличался от уровня гликемии в группе, продолжавшей терапию НПХ-инсулином:  $9,5 \pm 2,3$  ммоль/л ( $p = 0,786$ ). К концу наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня гликемии в обеих группах:  $-2,9 \pm 2,3$  ммоль/л и  $-1,2 \pm 2,1$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$  для обеих групп), однако уро-



**Рисунок 2. Изменение уровня HbA1c у пациентов с СД типа 2 в обеих группах**



**Рисунок 3. Изменение уровня гликемии натощак у пациентов с СД типа 2 в обеих группах**



**Рисунок 4. Доля пациентов с СД типа 2, достигших целевых значений HbA1c и гликемии натощак в обеих группах к концу программы**

вень гликемии в группе инсулина гларгин был ниже, чем в группе НПХ-инсулина ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

С клинической точки зрения большую значимость имеет не столько снижение уровня параметров углеводного обмена само по себе, сколько достижение целевых значений этих показателей. В связи с этим необходимо отметить, что в группе, получавшей инсулин гларгин, доля пациентов с уровнем HbA1c < 7% выросла с 14,9 до 23,0% ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе, продолжавшей терапию НПХ-инсулином, она снизилась с 13,6 до 3,5% ( $p = 0,039$ ). Доля пациентов, достигших уровня гликемии < 5,5 ммоль/л, выросла с 14,1 до 18,3%, в то время как в группе пациентов, продолжавших получать НПХ-инсулин, доля пациентов с уровнем гликемии < 5,5 ммоль/л снизилась с 13,4 до 4,3% ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4).

Средние дозы базального инсулина исходно были одинаковыми в обеих группах: в группе, переведенной на инсулин гларгин, средняя доза составляла  $26,8 \pm 12,4$  МЕ (медиана 26,0 МЕ), в группе, продолжавшей терапию НПХ-инсулином –  $27,9 \pm 10,6$  МЕ (медиана 26,5 МЕ) ( $p = 0,156$ ) (таблица 2). К концу наблюдения доза инсулина статистически значимо выросла в обеих группах до  $27,9 \pm 10,2$  МЕ (медиана 28,0 МЕ) и  $31,4 \pm 10,6$  МЕ (медиана 30,0 МЕ) соответственно ( $p < 0,001$ ), однако была незначительно выше у пациентов, продолжавших терапию НПХ-инсулином. Изменений в дозах ПССП и прандиальных инсулинов в течение всего периода наблюдения не было.

**Анализ безопасности.** Мы проанализировали частоту всех типов гипогликемии в обеих группах в течение месяца перед завершением программы. В группе, получавшей инсулин гларгин, статистически значимо меньшая доля пациентов испытала симптоматически подтвержденные гипогликемии, чем в группе, получавшей НПХ-инсулин: 1 эпизод был зарегистрирован у 33 из 796 (4,1%) пациентов и 32 из 396 (8,1%) пациентов соответственно, 2 эпизода – у 12 из 796 (1,5%) пациентов и 20 из 396 (5,1%) пациентов соответственно, 3 эпизода – у 9 из 796 (1,1%) пациентов и 15 из 396 (3,8%) пациентов соответственно

( $p < 0,001$  между группами). Также статистически меньшее количество пациентов в группе, получавшей инсулин гларгин, испытало ночные гипогликемии по сравнению с пациентами, получавшими НПХ-инсулин: 1 эпизод был зарегистрирован у 37 из 796 (4,6%) пациентов и 61 из 396 (15,4%) пациентов соответственно, 2 эпизода – у 8 из 796 (1,0%) пациентов и 54 из 396 (13,6%) пациентов соответственно, 3 эпизода – у 8 из 796 (1,0%) и 28 из 396 (7,1%) пациентов соответственно ( $p < 0,001$  между группами). Тяжелую гипогликемию данных испытали 3 из 796 (0,4%) пациентов, получавших инсулин гларгин, и 11 из 396 (2,8%) пациентов, получавших НПХ-инсулин ( $p < 0,001$ ). Вместе с этим частота экстренных госпитализаций в течение последнего месяца перед сбором данных между группами не различалась и составляла 0,5% в группе инсулина гларгин и 1,5% в группе НПХ-инсулина ( $p = 0,071$ ). Также одинаковым было количество посещений пациентами обеих групп своих врачей: 42,2% в группе инсулина гларгин и 47,7% в группе НПХ-инсулина ( $p = 0,071$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В программе приняли участие 366 врачей-эндокринологов, работающих в городских муниципальных поликлиниках, которые включили в программу в общей сложности 1192 пациента с СД типа 2: на 1 врача приходилось в среднем чуть больше 3 пациентов. Это позволяет экстраполировать полученные результаты на всю популяцию пациентов с СД типа 2.

В большинстве контролируемых клинических исследований эффективность инсулина гларгин и НПХ-инсулина в достижении целевых значений HbA1c и гликемии натощак была одинаковой при существенно более низком риске развития всех типов гипогликемии на терапии инсулином гларгин. В нашей программе частота всех типов гипогликемии на терапии инсулином гларгин также была статистически значимо ниже, чем на терапии НПХ-инсулином. Вместе с этим также продемонстрировано статистически значимо большее снижение уровней HbA1c и

гликемии натощак на фоне терапии инсулином гларгин по сравнению с терапией НПХ-инсулином. При этом динамика дозы и инсулина гларгин, и НПХ-инсулина в течение программы была незначительной (сопутствующая сахароснижающая терапия оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения).

Можно предположить, что основной причиной столь выраженного улучшения состояния углеводного обмена при незначительном увеличении дозы инсулина гларгин является более низкая вариабельность гликемии в течение суток у этих пациентов по сравнению с пациентами, получавшими НПХ-инсулин. Вместе с тем нельзя не отметить, что доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c и гликемии натощак на фоне терапии инсулином гларгин, в нашей программе значительно ниже, чем в хорошо известных клинических исследованиях – Treat-To-Target, LANMET и др. При этом в нашей программе 69,1% пациентов, получавших инсулин гларгин, и 57,3% пациентов, получавших НПХ-инсулин, измеряли уровень гликемии ежедневно. И здесь становится понятна причина большей эффективности инсулина гларгин по сравнению с НПХ-инсулином в сочетании с достаточным низким количеством пациентов, достигших компенсации углеводного обмена на фоне терапии инсулином гларгин: в обеих группах фактически не проводилась титрация дозы инсулина.

Таким образом, более низкая вариабельность гликемии в течение суток, являющаяся одним из преимуществ инсулина гларгин перед НПХ-инсулином, привела к улучшению состояния углеводного обмена. Однако абсолютно не были использованы другие преимуще-

**Таблица 2. Динамика дозы базального инсулина у пациентов с СД типа 2 в течение программы**

Показатель	Основная группа (перевод с НПХ-инсулина на инсулин гларгин), n = 796	Контрольная группа (терапия НПХ-инсулином), n = 396	p
Исходная доза базального инсулина, МЕ	26,8 ± 12,4	27,9 ± 10,6	0,156
Доза базального инсулина через как минимум 4 месяца терапии, МЕ	27,9 ± 10,2	31,4 ± 10,6	< 0,001

ства препарата – наличие простого алгоритма титрации в сочетании с хорошим профилем безопасности, что позволяет активно увеличивать дозу инсулина гларгин не просто для снижения уровня HbA1c и гликемии натощак, а, что более важно с клинической точки зрения, для достижения целевых значений этих параметров.

Итак, основной разницей между контролируруемыми клиническими исследованиями и реальной клинической практикой является практически полное отсутствие титрации инсулина. Таким образом, в очередной раз подтверждается факт, что мало назначить новый препарат – в нашем случае инсулин гларгин, обладающий улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, – необходимо своевременно и адекватно увеличивать его дозу. В противном случае самоконтроль становится просто бесполезным способом расходования средств, а пациенты остаются в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, т.е. продолжают подвергаться риску развития и прогрессирования поздних осложнений СД. Вместе с тем нельзя не отметить существование объективных причин для этой так называемой вторичной инсулинорезистентности: учитывая растущую распространенность СД типа 2 и появление новых препаратов и схем лечения, у врачей часто не хватает времени для проведения обучения пациента

при инициации инсулинотерапии и дальнейшего постоянного мониторинга эффективности лечения. Здесь можно привести результаты исследования INITIATE (Yki-Jarvinen et al.), в котором было доказано, что можно достичь одинаково эффективного контроля гликемии при начале терапии инсулином гларгин у пациентов с СД типа 2 как в группах, так и в индивидуальном порядке (18). Эти результаты представляются чрезвычайно значимыми, поскольку начало инсулинотерапии в группах занимает вдвое меньше времени, чем индивидуальная инициация, что существенно снижает нагрузку на врачей и затраты на ведение пациентов. Выходом из сложившейся ситуации является более широкое внедрение образовательных программ для обучения основным принципам и навыкам, необходимым пациентам при инсулинотерапии.

### ВЫВОДЫ

Программа LAUREL продемонстрировала большую эффективность и безопасность применения инсулина гларгин по сравнению с НПХ-инсулином у больных СД типа 2 в повседневной клинической практике: отмечено большее снижение уровня HbA1c и гликемии натощак, а также достижение целевых значений этих параметров большим количеством пациентов в группе, получавшей инсулин гларгин, при меньшей частоте всех типов гипогликемий. 

### Литература

- Brown J.B. et al. Arch Intern Med. 1999; 159: 1873-1880.
- Dixon S., Peters J.R. Curr Med Res Opin. 2007; 23(Suppl. 1): S1-S6.
- Eliaschewitz F.G., Calvo C., Valbuena H. et al. Arch Med Res. 2006; 37: 495-501.
- Fritsche A., Schweitzer M.A., Häring H-U.; 4001 study group. Ann Intern Med. 2003; 138: 952-959.
- Gray R.P. & Yudkin J.S. In Textbook of Diabetes 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences.
- [http://www.eatlas.idf.org/Costs\\_of\\_diabetes/Empirically\\_derived\\_cost\\_estimates](http://www.eatlas.idf.org/Costs_of_diabetes/Empirically_derived_cost_estimates). Last accessed 28/02/08 – Diabetes Atlas second edition – IDF.
- IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 3rd Edition (2006): Page 5.
- Massi Benedetti M.M., Humburg E., Dressler A., Ziemer M. Horm Metab Res. 2003; 35: 189-196.
- Nathan D., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Diabetes Care. 2006; 29(8): 1963-1972.
- Pan C.-Y., Sinnassamy P., Chung K.-D., Kim K.-W.; LEAD Study Investigators Group. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 76: 111-118.
- Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J.; Insulin Glargine 4002 Study Investigators // Diabetes Care. 2003; 26: 3080-3086.
- Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al. Diabetes Care. 2005; 28: 2130-2135.
- Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M. Jr., Park G.D., Donley D.W., Edwards M.B. Diabetes Care. 2001; 24: 631-636.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W. et al. BMJ 2000; 321: 405-412.
- UK Prospective Diabetes Study 6. Diabetes Res. 1990; 13(1): 1-11.
- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-1053.
- Yki-Järvinen, Dressler A., Ziemer M.; HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care. 2000; 23: 1130-1136.
- Yki-Jarvinen H., Juurinen L., Alvarsson M. et al. Diabetes Care 2007; 30: 1364-1369.



## Наталья Трельская:

О деятельности эндокринологической службы Екатеринбурга и лечении наиболее распространенного из эндокринологических заболеваний – сахарного диабета региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Настасье Соиной рассказала главный эндокринолог города Екатеринбурга, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по терапевтической службе ГКБ № 40 Наталья Юрьевна Трельская.

**В Екатеринбурге только два эндокринологических отделения, и все они сосредоточены в городской клинической больнице № 40. Наталья Юрьевна, обеспечены ли в достаточном количестве пациенты препаратами?**

В связи со сложившейся экономической ситуацией в нашей стране, достаточно сложно удерживать лекарственное обеспечение на высоком уровне. Вы знаете, что стоимость зарубежных препаратов резко возросла. В любом случае, сколько бы лекарства ни стоили – они будут. Возможно, не будет в большом объеме импортного аналога инсулина, но это не трагедия, так как есть другие качественные инсулины.

Сегодня, если говорить, например, о пациентах с сахарным диабетом типа 1 (о детях и подростках), то они полностью обеспечены самыми лучшими инсулинами, которые применяются в международной практике. Стоит отметить, что мы работаем только на человеческих инсулинах, а дети и подростки получают лекарства в наилучшем виде – в шприц-ручках. На данный момент перебоев в поставках необходимых препаратов нет и обеспеченность ими стопроцентная.

**Несколько лет назад губернатор Свердловской области Эдуард Россель активно занялся инсулиновой проблемой. В одном из городов области открыли завод по производству уральского инсулина. Он уже поступает в больницы?**

Да, действительно, с прошлого года запущен Новоуральский

завод, работающий в соответствии с мировыми стандартами, на котором применяются самые современные технологии. Завод выпускает инсулины человеческие, но только короткой и средней продолжительности действия. С полной уверенностью говорю, что препараты действительно хорошего качества. Мы участвовали в их испытании – ни у меня, ни у моих коллег нареканий по поводу качества продукции нет. Я выражаю надежду, что в скором времени поставки уральского инсулина увеличатся. В принципе мы и ранее поддерживали отечественного производителя – последние два-три года применялись инсулины уфимского завода «Фармстандарт». Инсулин выпускается в двух вариантах: в шприц-ручках и во флаконах, но также только короткой и средней продолжительности действия. Хочу заключить, что если качество продукции новоуральского завода сохранится, то у нас, врачей, есть все основания поддерживать отечественного производителя.

**Поддерживаете ли вы отечественного производителя, прописывая фармакотерапию пациентам с сахарным диабетом второго типа?**

Это более обширная категория больных сахарным диабетом. Диабет второго типа лечится таблетированными сахароснижающими препаратами. Групп этих лекарственных средств очень много, в настоящее время в России далеко не все эти препараты, особенно самые современные, выпускаются. Например, препараты для инъекций (это самый эффективный способ лечения сахарного диа-

бета второго типа) закупаются за рубежом и приобретаются самими пациентами что называется на возмездной основе. Естественно, основные препараты выдаются бесплатно: либо по программе, поддерживающей федеральных льготников, либо – по областной. Из бюджета Свердловской области выделяются средства на лечение тех больных, которым оказывается амбулаторная помощь в наших поликлиниках, не имеющим группы инвалидности. Стоит подчеркнуть, что, несмотря на разные формы выдачи, ассортимент лекарств при этом одинаковый.

Мне достаточно часто задают вопрос об обеспеченности пациентов инсулином, но, на мой взгляд, важнее спросить о качестве лечения, о препаратах, предназначенных для пациентов с сахарным диабетом второго типа. В инсулине нуждается лишь малая часть тех пациентов, которые страдают сахарным диабетом. Намного серьезнее проблема диабета второго типа, а не первого. Сахарный диабет вообще заболевание-хамелеон, всегда разный в своих проявлениях, изменчивый и агрессивный. Инсулин необходим не более 35-40% больных сахарным диабетом, стоящим на учете у эндокринолога. Причем в это число входят не только те пациенты, которые с детства страдают диабетом, но также и пациенты с диабетом второго типа, которые в силу разных причин были переведены либо на комбинированное лечение: таблетки и инсулин, либо только на инсулин. Остальной процент – это те, которые живут на сахароснижающих препаратах, и те, которые уже страдают диабетом, но не получают должного ле-

# «Наша область знаний востребована сегодняшним временем»

чения, так как не знают, что больны этим серьезным заболеванием. На фоне этой картины процент нуждающихся в инсулине станет еще меньше. Сахарный диабет второго типа – очень тяжелое заболевание, и страшно оно тем, что именно ему сопутствует высочайший риск преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе таких, как инфаркт миокарда и инсульт. Вопросы фармакоэкономики в настоящее время активно поднимаются. Иностранные коллеги отмечают, что затраты на лечение сердечно-сосудистых заболеваний, возникших как следствие сахарного диабета второго типа, возросли многократно. Прогнозируется, что к 2025-2030 гг. более 5% всей земной популяции будет страдать сахарным диабетом второго типа. Эта проблема ляжет тяжким экономическим бременем на работающее население всех социально-развитых стран. Достаточно выйти на улицу и посмотреть, сколько у нас полных, причем полных молодых людей. Лишний вес из воздуха не берется – это отражение образа жизни. И именно полные люди имеют повышенную предрасположенность к развитию не только сахарного диабета, но и онкологических заболеваний – это факт. Самое печальное, что человек знает о том, что он болен, и даже принимает лекарства, он все равно не находит в себе сил изменить свои привычки. Результат опроса, который мы недавно проводили среди наших пациентов, производит очень удручающее впечатление: в группе лиц, которые болеют сахарным диабетом второго типа до 10 лет, процент употребляющих алкоголь и высококалорийную пищу выше, чем среди тех, которые только заболели. Разве они не знают, что лечение начинается не с лекарств, а со строгой диеты?! Выполнять предписания врача пациенты начинают только тогда,

когда становится страшно, но, как правило, уже и поздно. На самом деле, чтобы получить хорошие результаты, человек должен по-настоящему хотеть сам себе помочь. А помощь начинается не с того, чтобы требовать эксклюзивные препараты, а с жестких рамок самоконтроля.

## **В силу того, что Свердловская область располагается в гористой местности, распространена патология щитовидной железы.**

Да, вы правы, Урал – это зона умеренной эндемии по патологии щитовидной железы. Частота патологии щитовидной железы среди всех возрастных групп составляет 10-15% от всей патологии, по оценкам ВОЗ. Распространенность заболеваний щитовидной железы неуклонно растет и во многом определяется хроническим дефицитом йода и отсутствием планомерной системы его профилактики на территории Российской Федерации. Проблема является актуальной для Уральского региона, так как распространенность зоба составляет 26,3%. В нашей области – дефицит йода, но это не смертельно. Употребление витаминов, содержащих профилактическую дозу йода, достаточное употребление в пищу белка, йодированной соли и морепродуктов могут хорошо защитить людей от этой проблемы. Для группы риска – беременные женщины, подростки – необходима консультация эндокринолога для решения вопроса о дополнительном лечении или обследовании.

## **Какие программы по эндокринологии были реализованы в Екатеринбурге?**

За последние 15 лет, что я работаю главным эндокринологом, только лишь одна программа по сахарному диабету была принята, проведена и выполнена в 1995-1997 гг. на уровне городского управления



Врач знакомит пациента с глюкометром

здравоохранения. В результате мы создали регистр больных сахарным диабетом, провели реорганизацию эндокринологической помощи. Больше ни одна программа по сахарному диабету, заболеваниям щитовидной железы и прочим эндокринологическим патологиям не принималась.

## **Уже больше 30 лет работает Городской эндокринологический центр в Екатеринбурге. Вы продолжаете дело своего отца – основателя центра.**

В 1976 году на базе ГКБ № 40 был создан Городской эндокринологический центр, а в 1977 начал функционировать курс эндокринологии Свердловского государственного медицинского института. Центр объединил науку и практику, терапевтическую и хирургическую эндокринологию. Мы сумели сохранить практическую часть этой деятельности. Но необходимо вернуть, хоть в какой-то степени, и былой научный авторитет. Это очень трудно. Я сама начинала как обычный врач: 25-30 пациентов, 6-8 дежурств в месяц, и как же сложно заниматься при такой нагрузке наукой. А с другой стороны, где вы еще найдете такую молодую дисциплину, как эндокринология, в которой больше вопросов, чем ответов. В какую бы сторону ты ни углубился, везде неизведанное, перспективное поле работы. Наша область знаний неисчерпаема, востребована сегодняшним временем и еще долго будет «в моде». 

ФГУ «Эндокринологический научный центр»  
Российская ассоциация эндокринологов



ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

# «Современные технологии в эндокринологии»

(тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия)

23-26 ноября 2009 года, Москва

В рамках работы Конгресса будет проводиться выставка современных лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

## Основные научно-практические направления конгресса

- Актуальные вопросы тиреоидологии.
- Нейроэндокринология.
- Хирургические методы лечения эндокринопатий.
- Детская эндокринология.
- Состояние сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях эндокринной системы.
- Эндокринная офтальмопатия.
- Андрология.
- Эндокринная гинекология и вспомогательные репродуктивные технологии.
- Болезни паращитовидных желез и остеопороз.
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий и феохромоцитомы.
- Заболевания надпочечников.
- Ожирение и метаболический синдром.

**Место проведения:** в здании Российской академии наук (Ленинский проспект, 32А).

Проезд: станция метро «Ленинский проспект», далее пешком.

**Регистрация:** для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты **организационного взноса (2000 руб.)** по электронному адресу: [libr@endocrincentr.ru](mailto:libr@endocrincentr.ru) или по факсу 8 (499) 126-33-06.

**Адрес и контакты Оргкомитета:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.

ФГУ «Эндокринологический научный центр», Научно-организационный отдел.

Тел.: (499) 124-62-03, (499) 129-01-24.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru) в разделе «Конгрессы и симпозиумы».



НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС  
ТЕРАПЕВТОВ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российское научное медицинское общество терапевтов  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Всероссийское общество неврологов  
Научное общество гастроэнтерологов России  
Российское общество клинических исследователей  
Национальное научно-практическое общество  
скорой медицинской помощи  
Российский государственный медицинский университет

2–4 декабря 2009 года

Москва, проспект Вернадского, 84

100 лет Российскому научному медицинскому обществу терапевтов

# IV Национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов)

## Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1  
НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 518-26-70  
электронная почта congress@nc-i.ru  
[www.nc-i.ru](http://www.nc-i.ru)

## Выставка:

НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 786-25-57  
электронная почта congress@nc-i.ru  
Смирнов Дмитрий Анатольевич

## Основные вопросы программы:

Новые диагностические технологии в практике врача-терапевта.  
Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики  
основных терапевтических заболеваний.  
Новые тенденции в лечении общетерапевтической патологии.  
Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных  
терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической  
помощи.

## В рамках Конгресса:

10-й ежегодный форум

Скорая помощь 2009



Роль скорой и неотложной медицинской помощи в реализации Концепции  
развития здравоохранения до 2020 года  
Новые клинические рекомендации и протоколы ведения больных на  
догоспитальном этапе  
Образование специалиста (врач, фельдшер, медицинская сестра) первичного  
звена: критерии знаний и стандарт их оценки  
Новая симуляционная технология обучения в неотложной медицине  
Стратегия профилактики и стратегия «высокого риска» в неотложной медицине

Генеральные  
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
**ФАРМАТЕКА**

МЕДИЦИНСКИЙ  
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:

РМЖ  
РУССКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ  
KARDIOLOGIA

Лечащий Врач

MEDI.RU  
ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ

CONSIUM  
MEDICUM

Сфера  
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО  
ВРАЧА

ПОЛИКЛИНИКА  
Профессиональный журнал для руководителей  
и врачей всех специальностей ЛПУ России

Доктор.Ру  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

rlsnet.ru

РЕМЕДИУМ  
ГРУППА КОМПАНИЙ

ВЕСТНИК  
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

МОСКОВСКИЕ  
anmeku

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № ЭФГ-10 от 15 октября 2009 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

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

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



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

*Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:*

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

*Для стран СНГ и зарубежья:*

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



информация для медицинских специалистов

# Левемир® и НовоРапид®

эффективная комбинация современных инсулинов для терапии сахарного диабета



РЕКЛАМА

РОМ / Маркетинг / СофтИздат / 2009 / 010

## Левемир® + НовоРапид® обеспечивают:

- Эффективный контроль гликемии<sup>1,2,4</sup>
- Снижение риска гипогликемий<sup>1,2,3,4</sup>
- Отсутствие нежелательного увеличения массы тела<sup>1,2,3,4</sup>
- Долгосрочный баланс эффективности и безопасности<sup>5</sup>

**Ссылки:** 1. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja K K. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basalbolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(4):622–629. 2. Raslova K, Bogoev M, Raz I et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65. 3. Pieber TR., Treichel HC., Robertson LI. et al. OP 242, EASD'05, Athens, Greece 4. Maxeiner S, Hansen JB, Nauck M. Switching from a Human Insulin BasalBolus Therapy with Insulin Detemir/Insulin Aspart Improves Glycemic Control and Reduces Hypoglycemic Episodes in Patients with Type 1 Diabetes: Results from German Subgroup of the PREDICTIVE™ Study. ADA 2006; poster 534P 5. P. C. Bartley, M. Bogoev, J. Larsen and A. Philotheou. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-totargetbasal – bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *2008 Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 25, 442–449



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



жить, побеждая диабет!®

НовоРапид®  
(инсулин аспарт)

Левемир®  
(инсулин детемир)