

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

№ 1
январь 2010

Современный подход к лечению остеопороза

Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа

ЗГТ у пациенток с сахарным диабетом и ожирением

Тема номера:

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Берлитион® 300

α -липоевая кислота

**АНТИОКСИДАНТ
НУЖНОГО КАЛИБРА!**



-  Восстанавливает все виды чувствительности нервных волокон¹
-  Улучшает эндоневральный кровоток²
-  Снижает выраженность моторного дефицита³

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

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

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



БЕРЛИН-ХЕИМ
МЕНАРИНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

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

Российское общество акушеров-гинекологов

Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии

Российское общество по контрацепции

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

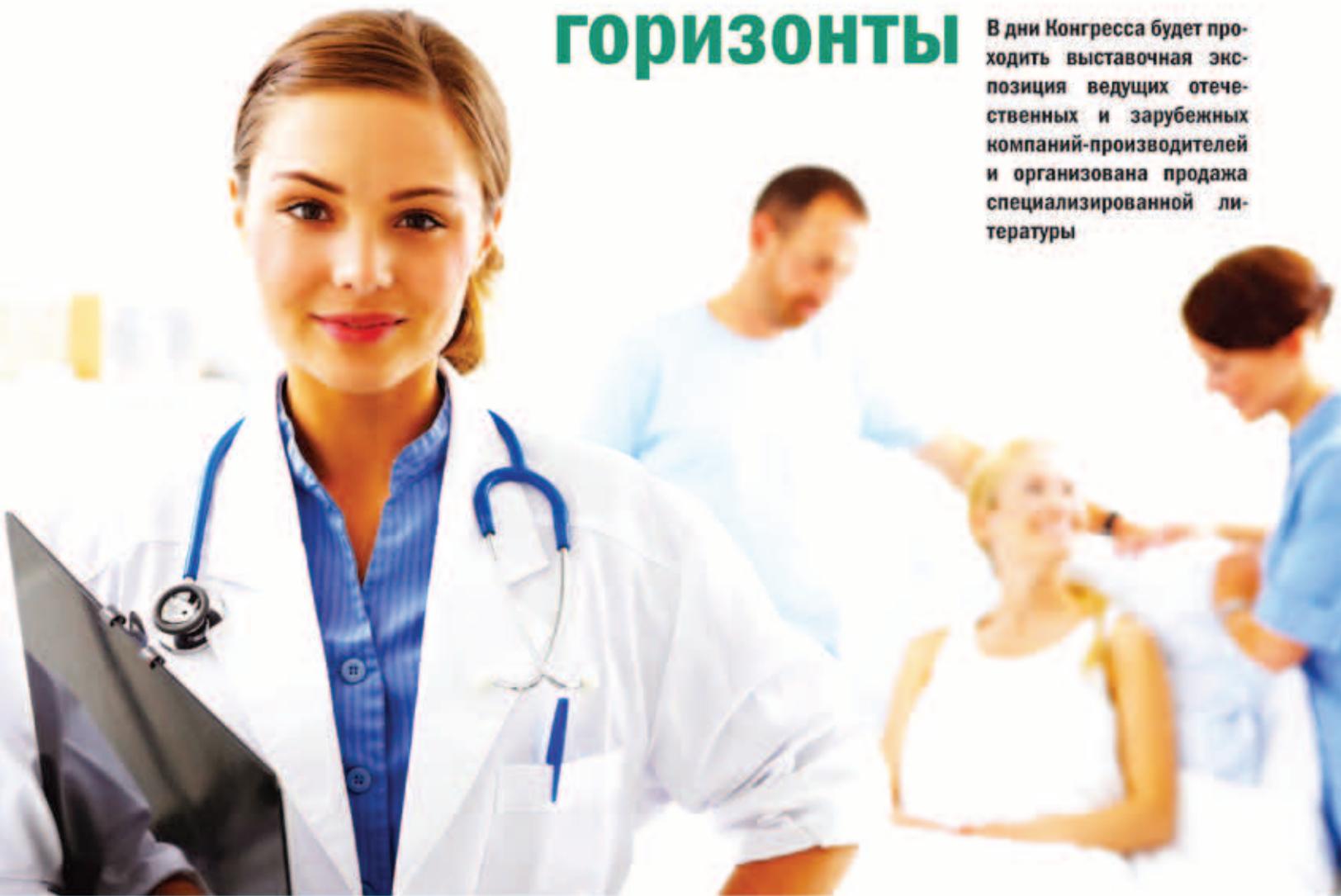
2010

Всероссийский Конгресс



Амбулаторно- поликлиническая практика – новые горизонты

В дни Конгресса будет проходить выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных компаний-производителей и организована продажа специализированной литературы



29 марта – 2 апреля

Москва, ул. Ак. Опарина, 4.

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

Информационный партнер



М+Э МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@medlexpo.ru www.medlexpo.ru

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. Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств. Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

Непрерывное образование

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

Форум

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

Компании и их продукция

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

Основные рубрики журнала ЭФ

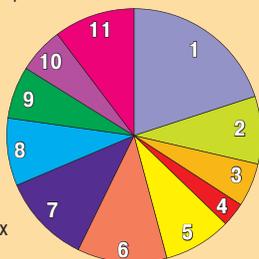
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям.
- **Прямая адресная доставка** эндокринологам, диabetологам, ревматологам, кардиологам, гинекологам, неврологам, терапевтам Москвы, Санкт-Петербурга, 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
- Полигландулярная гиперфункция
- Ожирение
- Остеопороз
- Синдром поликистозных яичников
- Гипофункция яичников
- Регуляторные нарушения половой функции у мужчин
- Детская эндокринология



ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

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

№1 январь 2010

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. Маркова, В. Павлова**

ответственный секретарь редакции **О. Разговорова**
(e-mail: editor@webmed.ru)

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Г. Альперина**

набор **Е. Виноградова**

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

Контактная информация

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

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

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

Медицинские новости **4**

тема номера: диабетическая нефропатия

О.А. Нагибович, Ю.Ш. Халимов
Современные тенденции в диагностике и лечении диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа **6**

терапия сахарного диабета 2 типа

И.А. Бондарь, В.В. Климонтов
Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа: новые данные об известном препарате **14**

стандарты лечения

Т.В. Овсянникова, Е.И. Боровкова, Н.А. Шешукова
Заместительная гормональная терапия у пациенток с сахарным диабетом и ожирением **20**

лекции для врачей

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, С.В. Подачина
Снижение веса: профилактика сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистой патологии и продление жизни **26**

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская
Влияние техники введения препарата, качества иглы и частоты ее смены на компенсацию сахарного диабета **32**

форум (конференции, выставки, семинары)

Современный подход к лечению остеопороза **40**

Пациенты высокого риска: от высокой теории к реальной клинической практике **48**

Пациентам с гиперпаратиреозом помогут в новом Центре **56**

опыт регионов

«Мы помогаем ярославцам полноценно жить с диабетом»
Интервью с главным эндокринологом Ярославской области **М.Е. Яновской** **58**

В Америке отмечены стремительно растущие показатели заболеваемости диабетом 1 типа

Заболеваемость диабетом 1 типа среди американских детей в 2 раза выше, чем в 1980-е годы, и в 10-20 раз выше, чем 100 лет назад, согласно выводам Американской медицинской ассоциации.

Хотя рост заболеваемости диабетом 2 типа у американцев во многом связан с растущими темпами ожирения, распространенность диабета 1 типа в стране редко описывается в научных исследованиях. Тем не менее эпидемиологи утверждают, что ранее редкое заболевание в настоящее время стало причиной пандемии среди американского населения и растет такими же быстрыми темпами, как и диабет 2 типа.

Медики предполагают, что за растущую сферу действия заболевания ответственным фактором увеличения веса и роста детей в течение прошлого века: в условиях стресса повысилось и выработка инсулина β -клетками поджелудочной железы. Вторая гипотеза, которая может объяснить распро-

странение диабета 1 типа в стране, заключается в привычном теперь для американцев сидячем образе жизни: дети, таким образом, получают меньше солнечного света, а с ним и витамина D – его нехватка предрекает развитие болезни. Выдвинутая учеными «гипотеза гигиены» гласит, что отсутствие воздействия некогда распространенных патогенов способствовало аутоиммунной гиперчувствительности, ведущей к дисбалансу производства инсулина и β -клеток в организме. Некоторые клиницисты склоняются к мнению, что возросшие уровни коровьего молока в рационе детского питания в первые 6 месяцев жизни навлекают хаос на иммунную систему, тем самым провоцируя диабет. Также в качестве главных виновников в развитии диабета обоих типов называются стойкие органические загрязнители, показатели которых резко увеличились за несколько последних десятилетий в городском воздухе.

Источник: *ami-tass.ru*

Идентифицированы новые гены, связанные с диабетом

Международный коллектив ученых идентифицировал 10 новых генетических вариаций, связанных с уровнем инсулина и сахара в крови. Это достижение может привести к разработке новых лекарств от диабета 2 типа. До сих пор ученые связывали с метаболизмом глюкозы только 4 вариации генов, и лишь одна из них влияла на диабет 2 типа.

В ходе исследования генетики из Европы, США, Канады и Австралии, входящие в консорциум MAGIC, проанализировали геномы более 122000 человек. В результате были обнаружены 10 изолированных генетических мутаций, которые позволяют человеческому организму регулировать уровень сахара и инсулина. Две из этих мутаций напрямую влияют на риск развития диабета.

Самую важную роль играет ген GIPR-A, который обычно вырабатывает белок, необходимый для нормальной гормональной реакции на поступление пищи и стимулирующий производство инсулина для контроля уровня сахара в крови. Мутантная версия гена нарушает иммунный ответ, в результате увеличивается концентрация глюкозы.

Источник: *MIGnews.com*

Грелин повышает склонность к приему алкоголя

Открытый в 1999 году грелин вырабатывается в желудке, поджелудочной железе и гипоталамусе. Предыдущие исследования показали, что он принимает участие в формировании чувства голода, влияя на развитие таких заболеваний, как ожирение и нейрогенная анорексия. Кроме того, грелин стимулирует выработку гипофизом соматотропина («гормона роста»), улучшает процессы обучения и запоминания, снижает продолжительность сна, а также стимулирует развитие легких у плода.

Исследователи из Гетеборгского университета вводили мышам грелин, после чего предлагали им на выбор алкогольный напиток или питьевую воду. В большинстве случаев животные предпочли спиртное.

Когда перед таким же выбором ставили мышей, лишенных рецепторов к грелину или принявших блокатор этих рецепторов, они, напротив, алкоголем не интересовались.

По мнению обозревателя научного интернет-ресурса Faculty of 1000 Biology Кента Берриджа из Мичиганского университета, работа шведских ученых может послужить толчком к разработке новых стратегий лечения алкоголизма.

Источник: *medportal.ru*

Пациенты с воспалением десен имеют значительный риск диабета 2 типа

В проведенном исследовании американские ученые использовали данные National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2004), чтобы оценить, следует ли рекомендовать большему количеству людей с воспалением десен проводить скрининг на диабет, согласно рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации (АДА).

Исследователи собрали данные по 2923 пациентам в возрасте 20 лет и старше. Участники не имели никакого предшествующего диабета, им был проведен осмотр периодонта, и они имели доступные данные индекса массы тела.

В результате у 62,9% участников не было периодонтита, и 93,4% из пациентов с заболеванием периодонта соответствовали критериям АДА для скрининга на диабет.

Ученые отмечают, что 33,9, 50, и 60,4% индивидуумов из группы высокого риска с воспалением десен посетили дантиста за предшествующие 6 месяцев, в прошлом году или предшествующие 2 года соответственно.

По словам доктора Шейлы Страус (New York University College of Nursing in the USA), поскольку почти всем пациентам с периодонтитом был рекомендован скрининг на диабет и многие больные с высоким риском и заболеванием периодонта недавно посетили дантиста, то посещение зубного врача является важным потенциальным местом проведения данного скрининга. Исследователи добавляют, что скрининг может включать оценку пациентов зубным врачом в отношении таких факторов, как избыточный вес, принадлежность к рискованной этнической группе, дислипидемию и семейную историю диабета.

Источник: *solway-pharma.ru*

Отказ от курения может приводить к развитию диабета

Согласно результатам исследования, проведенного в медицинской школе университета Джона Хопкинса, повышенный риск развития диабета связан с набором веса, который часто сопровождает отказ от курения. По данным исследования, бросившие курить за первые 3 года набирали в среднем 3,8 кг, а их талия увеличивалась в объеме на 3 см.

По данным исследования, среди бросивших курить риск возникновения диабета в первые 6 лет после отказа от табака больше на 70% в сравнении с теми, кто никогда не курил. Этот риск максимален в первые 3 года и сравнивается с показателями для никогда не куривших через 10 лет без курения.

В исследовании принимали участие 10892 взрослых среднего возраста, не

страдавших диабетом с 1987 по 1989 год. На протяжении 17 лет у испытуемых регулярно регистрировали уровень глюкозы в крови, массу тела и ряд других параметров.

Авторы исследования подчеркивают, что полученные ими результаты не могут быть оправданием для того, чтобы продолжать курить. Напротив, в целом у курильщиков шансы заболеть диабетом 2 типа выше на 30%. Ученые рекомендуют, бросившим курить пациентам, уделять особое внимание контролю массы тела, а клиницистам – рекомендовать своим больным прибегать к пластырям с никотином и другим средствам, которые нивелируют набор веса после отказа от курения, а также чаще контролировать у них уровень глюкозы.

Источник: medportal.ru

Снижение уровня глюкозы инсулином не уменьшает риск смерти от сахарного диабета

Интенсивное снижение уровня глюкозы инсулином у больных сахарным диабетом, возможно, так же опасно, как и повышенный уровень сахара в крови.

Британские ученые из Кардиффа провели исследование, в котором приняли участие 50 000 человек, страдающих диабетом 2 типа. Оказалось, что самый низкий уровень глюкозы был связан у пациентов с повышенным риском смерти. Специалисты обнаружили, что люди с более низкими показателями уровня глюкозы, использующие для лечения инъекции инсулина, были подвержены повышенному риску смерти наряду с теми пациентами, которые принимали таблетки для понижения сахара в крови и имели показатели уровня глюкозы в крови выше.

По мнению экспертов, причины возникшей разницы могут быть различными: продолжительность и тяжесть заболевания, возраст и своевременность лечения.

Хотя результаты неутешительные, но прекращать лечение инсулином самостоятельно нельзя. Врачи должны индивидуально подходить к назначению лечения для каждого пациента, а не руководствоваться общепринятыми правилами лечения диабета, считают исследователи.

Источник: medicinform.net

Улучшить состояние при сахарном диабете помогут специальные носки

Исследователи из Американского Общества Химиков разработали специальные носки с содержанием окиси азота, которые помогут многим пациентам, страдающим от сахарного диабета. Напомним, что уровень окиси азота у пациентов, страдающих от данного заболевания, намного ниже, чем у здоровых людей.

Пористый материал (цеолит), из которого сделаны носки, содержит целебную окись азота. Этот газ улучшает кровообращение в организме и регулирует другие жизненно важные функции.

Годами ученые пытались сохранять окись азота и использовать ее в лечебных целях. Ученым Кеннету Балкусу и Харви Лиу удалось найти способ не только хранить окись азота в больших количествах, но и применять газ в лечебных целях.

Для создания целебного «чулочно-носочного изделия» цеолит, который способен впитывать и удерживать окись азота, поместили в специальный водоотталкивающий полимер, которому была придана форма носка. Такие, простые в использовании, носки помогут многим пациентам, страдающим от сахарного диабета, улучшить состояние здоровья.

Источник: diabet-news.ru

Посменная работа увеличивает риск метаболического синдрома у мужчин

Посменная работа может ускорить развитие метаболического синдрома, особенно у мужчин среднего возраста, установили врачи. Пятилетнее обследование проводилось среди работающих мужчин на Тайване.

Клиницисты анализировали различные факторы риска и зафиксировали, что мужчины, работающие посменно, испытывают повышение в организме уровня сыворотки аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – сигнала нарушений процессов метаболизма. Китайские медики Taо-Yuan General Hospital склоняются к мнению, что в настоящее время все большее число работающих посменно мужчин могут столкнуться с бессимптомной опасностью метаболической дисфункции и, как следствие, высоким риском сердечно-сосудистых проблем.

По окончании исследования специалисты заметили у мужчин с посменной работой существенные неблагоприятные изменения в аномалиях работы метаболизма и завышенный риск метаболических расстройств. Так, мужчины, давно работающие посменно, имели высокие темпы развития неблагоприятных изменений, включая симптомы повышения индекса массы тела, нестабильных уровней глюкозы и холестерина в крови, учащенного сердцебиения, нестабильного артериального давления и сбоя в обмене веществ. Эпидемиологи считают, что люди с посменной работой должны тщательно контролировать свое здоровье и чаще проходить полное медицинское обследование.

Источник: am-tass.ru

О.А. НАГИБОВИЧ,
Ю.Ш. ХАЛИМОВ

Военно-медицинская
академия, Санкт-Петербург

Современные тенденции в диагностике и лечении диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа

Знание вопросов осложнений сахарного диабета (СД) является актуальной задачей для эндокринологов. Согласно Национальному стандарту отечественной диабетологии – алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом (2009), практически на всех стадиях поражения почек эндокринологи и диабетологи являются «ключевыми игроками» при решении вопросов диагностики и лечения диабетической нефропатии (ДН) (1). Лишь развитие терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) является показанием для передачи пациента «в руки» нефролога.

Под термином ДН понимают различные дегенеративные изменения сосудов, клубочков и тубулоинтерстициального аппарата почек у больных сахарным диабетом. В 1983 г. С.Е. Mogensen и соавт. предложили классификацию ДН, включающую допротеинурические стадии, что позволяло на ранних этапах развития этого осложнения с помощью адекватной терапии добиваться обратного развития функциональных и структурных изменений почек (24). В соответствии с этой классификацией различают несколько стадий ДН. I стадия характеризуется развитием гиперфункциональной гипертрофии, которая сопровождается увеличением размеров клубочков и почки в целом. Микроальбуминурия обратима, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) высокая, но так-

же обратима. При II стадии ДН наблюдается повреждение почек без клинических признаков. Отмечаются утолщение базальной мембраны и увеличение объема мезангия клубочка. Микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой в диапазоне от 20 до 200 мг/л) выявляется лишь при декомпенсации диабета и при физической нагрузке, а СКФ достоверно повышена. На III стадии – начальной нефропатии – у больных выявляется постоянная микроальбуминурия на фоне все еще высокой СКФ. Артериальное давление имеет тенденцию к повышению, особенно при физической нагрузке. Для IV стадии (клинической нефропатии) характерна стойкая протеинурия (белок в моче определяется рутинными методами), СКФ снижается в среднем на 1 мл/мин. в месяц. На V стадии – терминальной хронической почечной недостаточности – у больных определяется низкая СКФ вследствие склероза почечной ткани.

Отдавая должное указанной классификации, необходимо отметить, что с момента ее создания прошло более 25 лет и, кроме того, данное деление ДН имеет «уязвимые» места. Во-первых, в вышеуказанной классификации I и II стадии ДН базируются на морфологических критериях, III и IV стадии – на уровне экскреции белка с мочой, а V стадия – на скорости клубочковой фильтрации. Во-вторых, в реальной клинической практике сложно диагностировать ДН I и II стадии. В-третьих, в данной классификации отсутствует консервативная стадия

ХПН, не требующая заместительной терапии. В-четвертых, в ней не представлена количественная градация скорости клубочковой фильтрации, которая в значительной степени определяет нефрологический прогноз.

В связи с вышеуказанными обстоятельствами внедрение в 2002 г. в клиническую практику термина «хроническая болезнь почек» (ХБП) специалистами Национального почечного фонда (США) и экспертами комитета Инициатива качества исходов болезней почек (K/DOQI) (27) представляется уместным и своевременным. Через некоторое время данное понятие было принято европейским медицинским сообществом (18, 21). Использование новой терминологии в России было инициировано представителями петербургской школы нефрологов: профессора А.В. Смирнов, А.М. Есаян и И.Г. Каюков в 2002 г. в журнале «Нефрология» опубликовали статью «Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений» (6). В 2005 г. проходивший в Москве VI съезд научного общества нефрологов России рекомендовал врачам использовать термин «ХБП» в повседневной деятельности. В последующем понятие ХБП было принято и стало активно использоваться и в практике эндокринологов. Так, если ранее (2002) в Национальном стандарте приводилась лишь формула для расчета СКФ, то уже в 2006 г. в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом была введена таблица «Характеристика уровня

Таблица 1. Классификация ХБП

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин./1,73 м ²)	Мероприятия
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Поражение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Те же мероприятия. Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений. Малобелковая диета
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15	Почечная заместительная терапия

СКФ», а в 2009 г. классификация и формулировки диагноза ДН в указанных алгоритмах были дополнены характеристикой стадий ХБП. По-видимому, повсеместное распространение терминологии и классификации ХБП среди отечественных специалистов произойдет уже в 2010 году.

Что сегодня вкладывается в понятие ХБП? Необходимо рассмотреть разные толкования этого термина. В широком смысле ХБП – наднозологическое понятие, которое объединяет все первичные и вторичные поражения почек. Но это не простое объединение разных нозологических форм под одним «козырьком». Очевидно, что разные нефропатии имеют одни и те же факторы риска, механизмы развития и прогрессирования, клиническую и лабораторную картину, общие подходы в лечении и исход. Кроме того, единым является путь, который проходит в своем развитии любая нефропатия от наличия факторов риска до закономерного исхода – терминальной почечной недостаточности. В-третьих, в узком смысле, ХБП является диагнозом при отсутствии подтвержденной нозологической формы патологии почек, но при наличии признаков повреждения почек.

Критериями хронической болезни почек являются (5):

- наличие любых клинических маркеров повреждения почек, включая изменения состава мочи и крови, подтвержденных с интервалом не менее 3 мес.;

- любые маркеры необратимых структурных изменений почек, выявленные однократно при прижизненном морфологическом ис-

следовании органа или при его визуализации;

- снижение СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м² в течение 3-х и более месяцев вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Главным критерием, положенным в основу классификации ХБП, стал показатель функционального состояния почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Данный показатель отражает массу действующих нефронов (7). Значение указанного параметра для взрослых пациентов должно быть рассчитано либо по формуле Кокрофта-Голта (11), которая при использовании системы СИ имеет вид:

$$СКФ = K \times [(140 - \text{Возраст (лет)}) \times \text{Масса тела (кг)}] / \text{Креатинин сыв. (мкмоль/л)},$$

где K = 1,23 – для мужчин или 1,05 – для женщин;

либо по уравнению MDRD (22):

$$СКФ = 186 \times (\text{Креатинин сыв., мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, гг.})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (для женщин)}.$$

Преимущество имеет уравнение MDRD. Необходимо отметить, что в ряде случаев расчетные методы не могут быть использованы. Так, некорректные результаты можно получить при использовании формул для расчета СКФ у больных старше 80 лет, после ампутации конечностей, с выраженным истощением или, напротив, избытком массы тела, с заболеваниями скелетной мускулатуры, параплегией и квадриплегией, на фоне острого и быстро прогрессирующего нефротического синдрома, острой почечной недостаточности, лечении нефротоксическими препаратами, при решении вопроса о проведении заместительной почечной терапии и привержен-

ности больного вегетарианской диете (5).

Классификация ХБП (27) и стратегия лечения представлены в таблице 1.

Данная классификация в настоящее время получила свое развитие: в III стадии стали выделять две подстадии – IIIA и IIIB. Такое деление оправданно, т.к. пациенты с ХБП IIIA стадии (СКФ в диапазоне 45-59 мл/мин./1,73 м²) имеют высокие риски развития сердечно-сосудистых катастроф при умеренных темпах прогрессирования почечного заболевания. У больных с ХБП IIIB стадии (СКФ в диапазоне 30-44 мл/мин./1,73 м²) риск развития терминальной почечной недостаточности оказывается выше, чем вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (16, 17, 23).

Уровень экскреции альбумина/белка с мочой является важным физиологическим показателем и клиническим симптомом, поскольку отражает состояние проницаемости гломерулярного фильтра и реабсорбционную емкость проксимальных канальцев. В связи с вышеизложенным предлагается каждую из первых четырех стадий ХБП индексировать в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии: нормоальбуминурия (Н), микроальбуминурия (М), протеинурия (П) или макроальбуминурия (5). При этом считается, что градацию уровней экскреции альбумина с мочой, несмотря на предложения пересмотра нижнего уровня микроальбуминурического диапазона, целесообразно оставить общепринятой (1).

С учетом новой классификации диагноз пациента должен форму-

лироваться следующим образом: «Сахарный диабет 2 типа средней степени тяжести, субкомпенсированный. Диабетическая нефропатия, ХБП II ст. (ХПН 0 ст.)». Указание в скобках на стадию хронической почечной недостаточности остается необходимым на переходный период, пока в руководящие документы не будет введен термин «хроническая болезнь почек».

С учетом понятия ХБП в национальных стандартах по диагностике и лечению СД, по-видимому, должен быть скорректирован алгоритм диагностики ДН в отношении сроков подтверждения микроальбуминурической и протеинурической стадии данного осложнения. Так, если в настоящее время ретест на микроальбуминурию и протеинурию рекомендуется проводить 3 раза в течение месяца (1), то предлагается увеличить этот срок до 3 или более месяцев.

Процесс развития ДН можно представить в виде каскада взаимодействий между пусковой причиной (гипергликемия), факторами прогрессирования (внутриклубочковая гипертензия, системная гипертензия, гиперлипидемия, протеинурия и др.) и «медиаторами» прогрессирования (факторы роста, вазоактивные факторы, факторы эндотелия сосудов, протеогликаны, оксидантный стресс, цитокины) поражения почек. Взаимодействие всех вышеперечисленных факторов находится под генетическим контролем, определяющим большую или меньшую чувствительность почек к воздействию патологических агентов (3).

В соответствии с вышеуказанной схемой патогенеза ДН терапевтические усилия могут быть направлены на пусковую причину, факторы прогрессирования, медиаторы

прогрессирования, генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Последнее направление сегодня не разработано. В то же время первые два направления активно используются, тогда как третье является перспективным. Важно отметить, что лечение ДН на любой стадии должно быть активным, многокомпонентным и комплексным (12, 23). Рассмотрим более подробно некоторые аспекты первых двух направлений лечения.

Воздействие на пусковой фактор развития ДН подразумевает достижение компенсации углеводных нарушений. О важности поддержания строгого контроля гликемии в отношении развития ДН у больных СД 2 типа известно давно. Так, 8-летнее исследование KUMAMOTO показало, что в группе больных с исходно неосложненным течением СД 2 типа интенсивный контроль (достигнутый уровень HbA1c – 7,1%) снизил частоту развития микроальбуминурии в 4 раза (11,5% против 43,5%), протеинурии – в 3 раза (11,5% против 32%) по сравнению с группой пациентов с традиционным подходом к контролю диабета, достигших значения HbA1c 9,4%.

Аналогичные результаты в отношении риска развития микроангиопатий были получены у примерно 4 тыс. больных с впервые выявленным СД 2 типа без сосудистых осложнений и в другом масштабном многолетнем исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Было показано, что через 10 лет наблюдения в группе больных, получавших интенсивное лечение пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином, снижение уровня HbA1c, в среднем, до 7% приводило к значимому снижению относительного риска развития микроальбуминурии на

24%, протеинурии – на 33%, микро-сосудистых осложнений в целом на 25% по сравнению с группой, получавшей только диетотерапию, в которой достигнутый уровень HbA1c составил 7,9%.

Вместе с тем в исследовании UKPDS интенсивный контроль гликемии не привел к достоверному снижению риска макрососудистых осложнений. Более того, исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было преждевременно остановлено из-за более высокой смертности (на 22%, $p = 0,04$) в группе больных СД 2 типа, получавших интенсивную сахароснижающую терапию (целевой уровень HbA1c $\leq 6,0\%$) по сравнению с пациентами на стандартной терапии.

Установлено, что маркеры поражения почек при СД – микро- и макроальбуминурия – являются не только предвестниками прогрессирования почечной патологии и развития терминальной ХПН, но и независимыми факторами риска формирования сердечно-сосудистой патологии (34). Взаимосвязь между патологией сердечно-сосудистой системы и поражением почек получила название кардиоренального синдрома. В настоящее время при оказании своевременной нефрологической помощи больные СД погибают не от уремической интоксикации, а от сердечно-сосудистых осложнений. Только 5% летальных исходов у больных СД 2 типа обусловлены терминальной стадией ХПН, в то время как ведущими причинами смертности являются сердечно-сосудистые катастрофы (9).

В России критериями компенсации углеводного обмена у взрослых больных СД 2 типа являются: снижение уровня HbA1c – менее 7,0%, уровни гликемии натощак – не более 6,5 ммоль/л и через 2 часа после еды – не более 8,0 ммоль/л (1). Отечественные целевые значения показателей углеводного обмена согласуются с последними рекомендациями Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета.

Очевидным преимуществом Диабетона МВ является доказанная более высокая эффективность в снижении частоты сердечно-сосудистых событий и выживаемости у пациентов с СД 2 типа по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами сульфанилмочевины (глибенкламид, глипизид, толбутамид).

Терапевтические цели у больных СД 2 типа достигаются сочетанным применением дозированной физической нагрузки, рациональной диеты, использованием пероральных сахароснижающих средств и инсулинотерапии. Указанные мероприятия должны проводиться постоянно с момента выявления основного заболевания.

Вместе с тем до последнего времени у клиницистов оставался ряд неразрешенных вопросов: до каких показателей следует снижать уровень HbA1c с целью профилактики диабетической нефропатии, насколько интенсивно следует снижать уровень глюкозы в крови, наконец, одинаково ли эффективны и безопасны используемые в настоящее время сахароснижающие препараты в отношении нефро- и кардиопротекции?

Ответы на указанные выше вопросы были получены после опубликования результатов самого масштабного из завершённых в настоящее время международных исследований, посвящённых изучению СД 2 типа – ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) (33). Результаты исследования показали, что в группе интенсивного контроля гликемии ($n = 4828$) уровень HbA1c снизился через 5 лет лечения с 7,5 до 6,5%, отмечалось достоверное снижение частоты развития основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p = 0,013$), микрососудистых осложнений – на 14% ($p = 0,01$), уровня микроальбуминурии – на 9% ($p = 0,018$), протеинурии – на 30% ($p < 0,001$), развития новых случаев нефропатии и ее прогрессирования – на 21% ($p = 0,006$). Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12% ($p = 0,12$) по сравнению с группой больных со стандартным контролем гликемии ($n = 4741$), в которой уровень HbA1c снизился через 5 лет лечения с 7,5 до 7,3%.

Позитивные результаты исследования ADVANCE объясняются разными факторами, наиболее важным из которых является оптимальный

с точки зрения соотношения эффективность/безопасность целевой уровень HbA1c $\leq 6,5\%$ в группе интенсивного лечения. Кроме того, был использован фактор безопасной скорости снижения уровня HbA1c, не превышающей 0,5-0,6% в год. Оптимальным явился и выбор сахароснижающего препарата – гликлазида МВ (Диабетон МВ), который в конце исследования в группе интенсивного контроля применялся у 90% пациентов в виде комбинированной или, в редких случаях, в виде монотерапии, из которых 70% пациентов получали препарат в максимальной дозе 120 мг 1 раз в сутки.

Выбор сахароснижающей терапии в исследовании ADVANCE базировался на результатах, полученных в проведенном ранее рандомизированном, открытом, в параллельных группах, исследовании STENO 2 (Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes). В данную программу было включено 160 пациентов с микроальбуминурией, у которых исходный уровень HbA1c составлял в среднем 8,4%, а лечение и наблюдение продолжалось в течение 13 лет. При этом в группе интенсивной терапии гликлазид являлся препаратом сульфонилмочевины первого выбора. Согласно полученным в исследовании STENO 2 результатам, лишь у одного пациента группы интенсивной терапии было отмечено прогрессирование нефропатии до стадии ХПН против 6 пациентов в группе традиционной терапии ($p = 0,04$).

Из опубликованных ранее работ известно, что Диабетон МВ эффективно действует в течение 24 часов при однократном приеме во время завтрака (19), обеспечивает долгосрочный гликемический контроль (18) и отлично переносится пациентами в высоких дозах (максимальная доза 120 мг/сут). Кроме того, препарат обладает антиоксидантными свойствами (13) и оказывает прямое протективное действие на сосудистую стенку (14).

Исследование GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus Glimperide study) убедительно

- Целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст.
- Изменение образа жизни (физические нагрузки, диета)
- Раннее начало фармакотерапии (при высоком нормальном АД, при наличии МАУ – при нормальном АД)
- Выбор препарата определяется антигипертензивной активностью, органопротективным действием, метаболической нейтральностью
- Препаратами 1-го выбора являются иАПФ и БРА
- Ранняя комбинированная терапия (монотерапия возможна при АД $< 140/80$ мм рт.ст.)
- При комбинированной терапии используют АК, агонисты имидазолиновых рецепторов, тиазидные диуретики в низких дозах, БАБ (небиволол, карведилол)
- Коррекция других факторов риска (гипергликемии, дислипидемии, ожирения, курения)

Рисунок 1. Основные принципы лечения АГ у больных СД

показало, что у больных СД 2 типа при использовании Диабетона МВ наблюдается на 50% меньше гипогликемий по сравнению с глимепиридом при равной сахароснижающей активности обоих препаратов (30). Кроме того, было выявлено, что препарат эффективен и безопасен не только у пациентов с сохраненной (СКФ > 50 мл/мин.), но и у больных с умеренно сниженной функцией почек (СКФ < 50 мл/мин.), а также у лиц с хронической почечной недостаточностью.

Очевидным преимуществом Диабетона МВ является и доказанная более высокая эффективность в снижении частоты сердечно-сосудистых событий и выживаемости у пациентов с СД 2 типа по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, толбутамид) (20).

Вторым направлением, необходимым для предупреждения поражения почек у больных СД, является коррекция факторов прогрессирования ДН, т.е. механизмов, устранение которых может замедлить, но уже не может остановить полностью или вызвать обратное развитие ДН. Наиболее важным из таких факторов является артериальная гипертензия. Согласно современным рекомендациям, терапевтической целью у больных СД вне за-





Рисунок 2. Влияние модификации образа жизни на уровень АД у больных СД с АГ

J. Hypertens. 2006, 24: 269 Hypertension 2006, 47: 296 Can. J. Cardiol. 2007, 23: 529

висимости от стадии ДН является достижение уровня артериального давления ниже 130/80 мм рт. ст. (1, 8). При этом данный показатель у больных СД не должен быть ниже 110/70 мм рт. ст., так как чрезмерно жесткий контроль АД у лиц с почечной патологией может привести к гипоперфузии органов-мишеней (2). Основные принципы лечения АГ у больных СД представлены на рисунке 1.

Конечно, врачу необходимо помнить о пользе нефармакологических методов лечения артериальной гипертензии: ограничения потребления соли (не более 3 г/сут), физических упражнениях, снижении избыточной массы тела, отказе от курения, умеренности в потреблении алкоголя и уменьшении психического напряжения (рисунок 2), однако большинству больных с ДН и артериальной гипертензией показана ранняя фармакотерапия (8).

В связи с наилучшей доказательной базой в отношении эффективной и безопасной нефро- и кар-

диопротекции у больных СД 2 типа гипотензивными препаратами выбора у лиц с различными стадиями ДН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) (8). Доза препаратов указанных групп у больных с ДН зависит от выраженности нарушения функции почек. Так, на стадии хронической почечной недостаточности доза иАПФ определяется уровнем гиперкреатинемии: до 250 мкмоль/л – средняя терапевтическая, в диапазоне 250-350 мкмоль/л – должна быть уменьшена в 2 раза, в диапазоне 350-500 мкмоль/л – препарат должен быть отменен. В дальнейшем иАПФ может назначаться в средней терапевтической дозе в дни гемодиализа (3).

Следует отметить, что потенциальные преимущества комбинации иАПФ и АРА по сравнению с монотерапией иАПФ в отношении кардиопротекции у больных СД 2 типа и АГ не были подтверждены в исследовании ONTARGET, при этом на фоне комбинированного лечения рамиприлом и телмисартаном у обследуемых пациентов на 58% чаще регистрировались различные нарушения функции почек ($p < 0,005$).

У большей части больных с ДН целевых уровней АД удается достичь комбинацией двух и более антигипертензивных препаратов разных фармакологических групп (рисунок 3). Использование фиксированной комбинации двух препаратов способствует повышению приверженности пациентов лечению. Ранее в целом ряде исследований были убедительно продемонстрированы нефропротективные свойства комбинированной терапии

периндоприлом и индапамидом (25, 29).

Антигипертензивную терапию у больных СД с нормоальбинурией рекомендуется инициировать с момента выявления АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., а у лиц с микроальбинурией – и при меньшем уровне АД. Достижение рекомендуемых целевых уровней АД у больных СД должно быть постепенным, ступенчатым, с учетом уровня показателей артериального давления, предшествующих началу лечения.

Если до недавнего времени продолжались дискуссии о необходимости антигипертензивной терапии у нормотензивных больных СД 2 типа с целью профилактики сосудистых осложнений, то результаты исследования ADVANCE подтвердили необходимость подобной тактики для таких пациентов. Так, ранняя комбинированная фармакотерапия больных СД 2 типа периндоприлом (4 мг/сут.) в комбинации с индапамидом (1,25 мг/сут.) сопровождалось достоверным снижением риска развития микроальбинурической стадии ДН на 21% ($p < 0,0001$), а также коронарных осложнений на 14% ($p = 0,02$) (33).

Компенсация нарушений липидного обмена также является одним из важнейших направлений лечения, предупреждающих развитие и прогрессирования ДН. Целью терапевтического вмешательства независимо от типа СД является снижение общего холестерина менее 4,5 ммоль/л, триглицеридов менее 1,7 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности менее 2,5 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности должен быть более 1,2 ммоль/л у женщин и более 1,0 ммоль/л – у мужчин (1). Указанные цели достигаются сочетанием рациональной диеты с приемом гиполипидемических препаратов из групп статинов и фибратов. Лечебные мероприятия должны проводиться непрерывно с момента выявления дислипидемии.

Необходимо понимать, что вклад в поражение почек гипергликемии, гипертензии и гиперлипидемии

Диабетон МВ эффективно действует в течение 24 часов при однократном приеме во время завтрака, обеспечивает долгосрочный гликемический контроль и отлично переносится пациентами в высоких дозах (максимальная доза 120 мг/сутки). Кроме того, препарат обладает антиоксидантными свойствами и оказывает прямое протективное действие на сосудистую стенку.

различен и может меняться в зависимости от стадии ДН. Так, проведенный нами ранее факторный анализ (4) показал, что у больных СД 2 типа с нормоальбуминурией (НАУ) значение СКФ зависело в первую очередь от липидного, а затем углеводного и гемодинамического факторов (таблица 2). При микроальбуминурической (МАУ) стадии – гемодинамического, липидного, углеводного, а при протеинурической (ПУ) стадии ДН распределение изученных факторов имело иной порядок: липидный, гемодинамический и углеводный.

Подобная закономерность выявлена и у пациентов с СД 1 типа. По мнению некоторых авторов, после того как развивается протеинурия, патологический процесс в почках уже теряет свою непосредственную зависимость от уровня гипергликемии и приобретает самостоятельное течение от вызвавших его метаболических причин (10). Как правило, на стадии протеинурии уже отсутствует корреляционная зависимость между темпом снижения скорости клубочковой фильтрации, повышением содержания креатинина в крови и уровнем гликированного гемоглобина. Необходимо отметить, что данная точка зрения согласуется с вышеприведенной схемой патогенеза ДН.

Полученные результаты имеют большое практическое значение, так как позволяют правильно определить приоритеты нефропротективной терапии у больных сахарным диабетом. Можно полагать, что у больных СД 2 типа при отсутствии поражения почек или на фоне протеинурической стадии ДН основным направлением предупреждения прогрессирования ДН должна быть коррекция липидного обмена, а при микроальбуминурической стадии ДН – нормализация артериального давления.

Аналогичный подход необходим и при рассмотрении вопросов кардиопротекции. Известно, что исследование ADVANCE не показало достоверного снижения сердечно-сосудистой смертности среди

Таблица 2. Ранжирование факторов, определяющих значение СКФ у больных СД 2 типа при отсутствии и наличии диабетической нефропатии

№	НАУ (n = 305)	МАУ (n = 134)	ПУ (n = 52)
1	Липидный	Гемодинамический	Липидный
2	Антропометрический	Фактор инсулинемии	Гемодинамическо-инсулинемический
3	Фактор пола	Антропометрический	Антропометрический
4	Углеводный	Липидный	Углеводный
5	Гемодинамический	Углеводный	–

Таблица 3. Исследование ADVANCE: снижение относительного риска достижения конечных точек при интенсивном контроле гликемии, активном контроле АД и их комбинированном воздействии

Снижение относительного риска (%)	Интенсивный контроль HbA1c (Диабетон МВ)	Активный контроль АД (Нолипрел форте)	Сочетанный интенсивный контроль HbA1c и АД
Общая смертность	7 (НД)	14	18
Кардиоваскулярная смертность	12 (НД)	18	24
Новые случаи микроальбуминурии	9	21	
Общие почечные события	21	21	33

Примечание: НД – недостоверно.

больных СД 2 типа в группе интенсивного контроля по сравнению с пациентами группы стандартной терапии (33). Как уже указывалось выше, программа ACCORD была остановлена в связи с тем, что интенсивное лечение, направленное на достижение уровня HbA1c < 6%, привело к увеличению смертности среди обследуемых больных СД 2 типа на 20%. Данные факты свидетельствуют о том, что гиперглике-

мия не является определяющим фактором развития кардиоваскулярных событий, а достижение целевого уровня HbA1c – единственной задачей при лечении больных СД 2 типа.

Очевидно, что приведенные данные не повод преуменьшить значение гликемического контроля для эффективной профилактики диабетических ангиопатий, но весомый аргумент полагать, что на

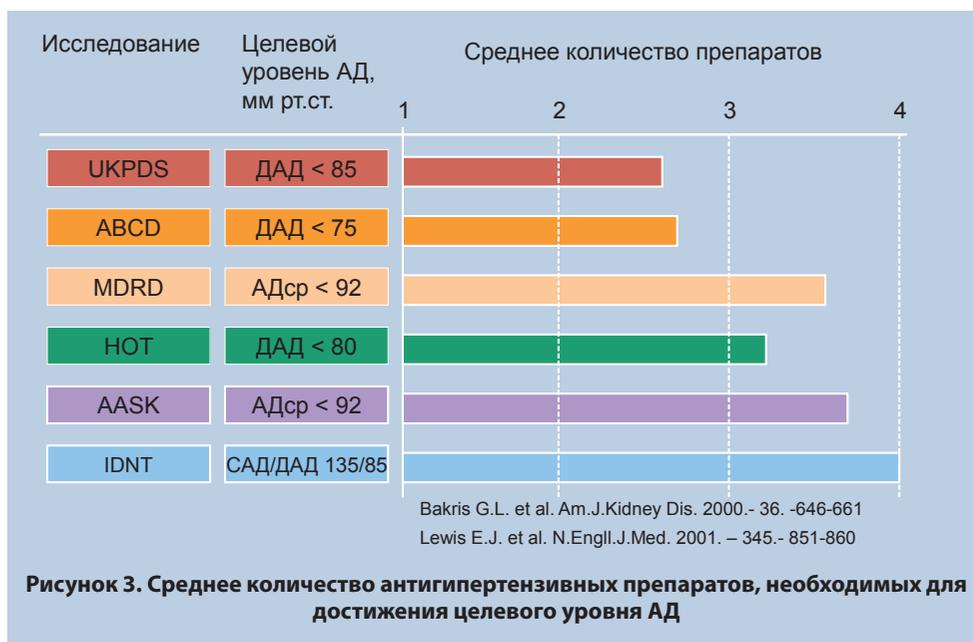


Рисунок 3. Среднее количество антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения целевого уровня АД

границы «мягкой» гипергликемии и нормогликемии не удается получить дополнительных преимуществ за счет ужесточения контроля за показателями углеводного обмена. Необходимо многофакторное управление заболеванием, включающее контроль других факторов, основными из которых являются дислипидемии и артериальная гипертензия (26, 32). Данное положение подтверждается результатами ряда крупных исследований, показавших преимущества комплексного лечения СД, основанного на воздействии на все факторы риска, а не только на гипергликемию (15, 31). Так, в исследовании ADVANCE мар-

керы почечной патологии были одинаково высокочувствительны как к интенсивному контролю гликемии (в группе, применявшей Диабетон МВ), так и к интенсивному контролю АД (в группе, применявшей Нолипрел форте): совокупные почечные события в гликемической ветви и гипертонической ветви исследования достоверно снижались на 21% (таблица 3).

Наибольший ренопротективный эффект отмечался при сочетанном воздействии интенсивного контроля гликемии и АД: развитие и прогрессирование нефропатии снизилось на 33% (35). Только при интенсивном контроле гликемии и АД с помощью комбинированной

фармакотерапии в группе больных СД 2 типа отмечалось максимальное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности (на 18 и 24% соответственно).

Таким образом, непрерывный контроль значений скорости клубочковой фильтрации, максимально ранняя диагностика микроальбуминурии, постоянный мониторинг альбуминурии, комплексное воздействие на инициирующий повреждающий фактор, а также факторы и медиаторы прогрессирования поражения почек определяют эффективность профилактики и лечения такого грозного осложнения сахарного диабета, как диабетическая нефропатия. 

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: Медиа Сфера, 2009. 104 с.
2. Бойцов С.А. Новые Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии: что в них нового? // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 5, с.346-355.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
4. Нагибович О.А. Состояние сердечно-сосудистой системы при диабетической нефропатии. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 36 с.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есаян А.М. и соавт. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых/ Под ред. А.В. Смирнова. СПб.: Левша. Санкт-петербург. 2008. 52 с.
6. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. 2002; 6 (4): 11-17.
7. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Тер. архив. 2005; 6: 87-92.
8. Шестакова М.В. Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 482 с.
9. Allen K.V., Walker J.D. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes // Diabetes Care. 2003; 26: 2389-2391.
10. Biesenbach G., Janko O., Zazgornik J. // Nephrol. Dial. Transplant. 1994. Vol. 9. P.1097-1102.
11. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron. 1976. Vol. 16, № 1. P.31-41.
12. Cortinovic M., Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Investigational drugs for diabetic nephropathy // Expert Opin Investig Drugs. 2008. Vol. 17 (10). P.1487-1500.
13. Drouin P. DIAMICRON MR study group. DIAMICRON MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes. A double blind, randomized, multinational study // J. Diabetes Complications. 2000. Vol. 14. P.185-191.
14. Fava D., Cassone-Faldetta M., Lauretti O. E.a. Gliclazide improves antioxidant status and nitric oxide-mediated vasodilatation in type 2 diabetes // Diabetic Med. 2002. Vol. 19. P.752-757.
15. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P.580-591.
16. Glynn L.G., Reddan D., Newell J. et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22 (9). P.2586-2594.
17. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351 (13). P.1296-1305.
18. Guillaudeau P.J. Compliance and optimization of oral antidiabetic therapy. A longitudinal study // Presse Med. 2004. Vol. 33. P.156-160.
19. Guillaudeau P.J., Greb W. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily // Diabete Metab. 2001. Vol. 27. P.133-137.
20. Johnsen S.P., Monster T.B.M., Olsen M.L. et al. Risk and short term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // Am. J. Ther. 2006. Vol. 13. P.134-140.
21. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2005. Vol. 67 (6). P.2089-2100.
22. Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11: A0828.
23. Martínez Castela A. Advances in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and cardio-vascular-renal risk // Nefrologia. 2008. Vol. 28, Suppl 5. P:79-84.
24. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes. 1983. Vol. 32, suppl.2. P.64-78.
25. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER // Hypertension. 2003. Vol. 41. P.1063-1071.
26. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P.2643-2653.
27. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39 [Suppl 1]: S1-S266.
28. O'Brien R.S., Luo M., Balasz N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // J. Diabetes Complications. 2000. Vol. 14. P.201-206.
29. Renaud I.M., Chainey A., Belair M.F. et al. Long-term protection of obese Zucker rat kidneys from fibrosis and renal failure with an angiotensin converting enzyme inhibitor/diuretic combination // Fundam. Clin. Pharmacol. 2004. Vol.18. P.43-44.
30. Scherthaner G., Grimaldi A., Mario U. et al. GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus glimepiride) study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetes patients // Eur. J. Clin. Invest. 2004. Vol. 34. P.535-542.
31. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Expert consensus document. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. P.298-304.
32. Stettler C., Allemann S., Juni P. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials // Am. Heart J. 2006. Vol. 152. P.27-38.
33. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P.2560-2572.
34. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E. et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // Arch. Int. Med. 2000. Vol. 160. P.1093-1100.
35. www.advance-trial.com

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, КОТОРОЙ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ

ДИАБЕТОН® МВ

**Препарат сульфонилмочевины новой генерации
с однократным суточным приемом,
созданный на основе
гидрофильного матрикса**

- ✓ **Высокая
β-клеточная
селективность**
- ✓ **Эффективный
метаболический
контроль**
- ✓ **Дополнительные
гемоваскулярные
свойства**

**Всестороннее метаболическое и сосудистое
лечение сахарного диабета 2 типа**

Рег. номер № 011940/01 от 29.12.2006



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

2-4 таблетки*

во время завтрака

* для большинства пациентов

Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа: новые данные об известном препарате

И.А. БОНДАРЬ,
В.В. КЛИМОНТОВ

Новосибирский
государственный
медицинский университет

В 2009 году группой экспертов Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) предложена новая версия алгоритма лечения сахарного диабета (СД) 2 типа (см. рисунок). Согласно алгоритму ADA и EASD, лечение СД 2 типа начинают с изменения образа жизни (диета, физические нагрузки) и применения метформина. При последующем назначении комбинаций сахароснижающих препаратов метформин остается обязательным компонентом в лечении (1).

Последние 2 десятилетия можно охарактеризовать как настоящий «ренессанс» метформина в диабетологии. Его основой стал стремительный рост интереса к синдрому инсулинорезистентности, а также публикация результатов британского проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В этом масштабном и самом продолжительном в истории диабетологии исследовании была показана высокая эффективность метформина по влиянию на углеводный обмен и смертность при СД. Летальность, обусловленная диабетом, при интенсивном лечении метформином в UKPDS была на 42% ниже, чем на диетотерапии. Общая смертность при интенсивном контроле гликемии с помощью метформина уменьшилась на 36%. Этот показатель был значительно лучше, чем в группах больных, получавших другие режимы лечения (2).

Последующие исследования подтвердили вывод UKPDS о благо-

приятном влиянии метформина на развитие сердечно-сосудистых осложнений СД. Метаанализ 29 исследований (3), включавших в общей сложности 5259 пациентов, показал, что лечение метформином тучных больных с СД 2 типа снижает смертность от всех причин, связанных с диабетом ($p = 0,03$), общую смертность ($p = 0,01$) и частоту инфаркта миокарда ($p = 0,02$). Вероятно, это связано не только с сахароснижающими свойствами метформина, но и с его способностью влиять на инсулинорезистентность и другие факторы сердечно-сосудистого риска. Установлено, что метформин оказывает благоприятное действие на гликемию, массу тела, параметры липидного обмена, диастолическое

артериальное давление, а также на фибринолиз и эндотелиальную дисфункцию (3, 4).

Новый стимул к повышению интереса к метформину дали исследования, показавшие протективное действие метформина в отношении некоторых видов рака (5). По обобщенным данным (6), у больных СД 2 типа повышен риск ряда злокачественных опухолей, в том числе карциномы кишечника (~ 30%), поджелудочной железы (~ 50%), молочной железы (у женщин в постменопаузе ~ 20%). Риск новообразований зависит от вида сахароснижающей терапии. Установлено, что у больных, получающих метформин, частота рака кишечника и поджелудочной железы ниже, чем у пациентов, получающих

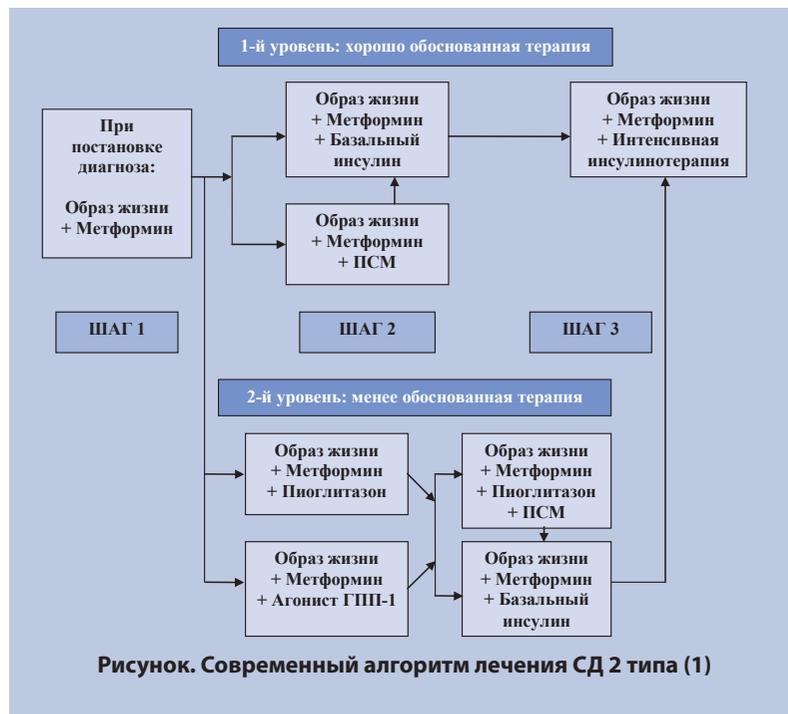


Рисунок. Современный алгоритм лечения СД 2 типа (1)

инсулин или препараты сульфонилмочевины (7).

Фармакоэкономический анализ подтверждает обоснованность применения метформина в лечении СД 2 типа. Детальный анализ «затраты – эффективность», проведенный группой UKPDS, показал, что дополнительные расходы при лечении метформином в сравнении с диетотерапией (стоимость препарата, необходимость более частых визитов к врачу) с избытком компенсируются за счет профилактики осложнений. В среднем назначение метформина позволило сэкономить 258 фунтов стерлингов (GBP) на пациента и повысить ожидаемую продолжительность жизни на 1 год (8).

Механизм действия метформина на углеводный обмен связан с улучшением чувствительности к инсулину. При этом, во-первых, уменьшается печеночная продукция глюкозы (за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза в печени). Во-вторых, повышается захват глюкозы мышцами и жировой тканью (за счет увеличения количества глюкозных транспортеров и уменьшения инсулинорезистентности). Кроме того, метформин является слабым аноректиком. Анорексигенный эффект обусловлен прямым контактом препарата со слизистой желудочно-кишечного тракта. Уменьшение аппетита ведет к снижению потребления пищи и способствует уменьшению концентрации глюкозы в крови (9, 10).

В соответствии с механизмом своего действия метформин снижает уровень глюкозы крови натощак. По данным систематического анализа исследований, проведенного A. Natali и E. Ferrannini, в среднем снижение гликемии натощак при применении метформина составляет 20-29%. Абсолютный сахароснижающий эффект тем больше, чем выше исходный уровень глюкозы (11).

В последние годы открыты новые эффекты метформина, не связанные напрямую с его эффектами в инсулинзависимых тканях. Так, противоопухолевое действие метформина связывают с влиянием на сигнальный путь АФМ-активируемой протеинкиназы. Данный фермент играет большую роль в энергетическом ба-

лансе и регуляции пролиферативной активности клеток, в том числе опухолевых. Другой возможный механизм противоопухолевого эффекта метформина связан с влиянием на Т-клетки памяти (6).

Режим дозирования. Оригинальным препаратом метформина, имеющимся на фармацевтическом рынке, является препарат Глюкофаж® (производитель «Мерк Сантэ с.а.с», Франция, в России представлен компанией «Никомед»). Глюкофаж выпускается в таблетках 500, 850 и 1000 мг. Принимается во время или сразу после еды. Лечение можно начинать с приема 1 таблетки (500 или 850 мг) во время завтрака или ужина. Постепенно, с интервалом в 1-2 недели, доза увеличивается на 500-850 мг. Полная терапевтическая доза метформина (2000 мг/сут.) принимается в 2-3 приема. Максимальная терапевтическая доза составляет 3000 мг/сут.

При подборе дозы метформина больному СД следует помнить, что препарат оказывает дозозависимый эффект на уровень глюкозы в крови (10).

Побочные эффекты и противопоказания. Наиболее частыми побочными эффектами метформина являются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота, диарея, металлический или горький привкус во рту, анорексия (последнее явление можно рассматривать и как положительное у больных с ожирением). Побочные эффекты развиваются у 5-20% пациентов в начале лечения метформином. Уменьшению их выраженности способствует прием препарата во время или сразу после еды, а также начало терапии с малой дозы с постепенным ее повышением до терапевтической. Редким осложнением терапии метформином является недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. При назначении в качестве монотерапии метформин практически не вызывает гипогликемий (9, 10).

Традиционно специфичным осложнением терапии бигуанидами, связанным с их способностью стимулировать анаэробный гликолиз, считался лактацидоз. Многочисленные клинические исследования показали, что сам по себе метформин вызывает незначительное увеличение концентрации молочной кислоты в крови, однако это увеличение может

потенцироваться другими факторами и состояниями. К числу последних относятся состояния, при которых:

- повышено образование лактата (выраженная декомпенсация СД, кетоацидоз, «ацидоз голодания»);
- снижен клиренс лактата (поражения паренхимы печени, алкоголизм);
- снижен клиренс лактата и метформина (нарушение функции почек, внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ);
- имеет место выраженная тканевая гипоксия (болезни легких и сердца с функциональной недостаточностью этих органов, тяжелые анемии, гемобласты, выраженные облитерирующие поражения периферических артерий).

Сочетанное действие нескольких факторов, способствующих лактацидозу, наблюдается при инфекциях, операциях, травмах. Все перечисленные состояния считаются противопоказаниями к назначению метформина. Об этом следует помнить не только эндокринологам, но и врачам других специальностей. Метформин не должен применяться в послеоперационном периоде (отменяется не позднее чем за 48 часов до оперативного лечения с общей анестезией), при проведении рентгеновских исследований с йодсодержащим контрастом (48 часов до исследования и 48 часов после него), у больных с тяжелыми инфекциями с лихорадкой. В этих ситуациях показан временный переход на инсулинотерапию (9, 10).

Следует заметить, что в реальной клинической практике противопоказания к назначению метформина часто недоучитываются. Анализ ряда популяционных и когортных исследований выявил случаи назначения метформина больным с сердечной недостаточностью, нарушением функции почек и печени (12). Несмотря на то, что в этих исследованиях суммарно участвовало около 2500 человек, сообщается лишь об одном случае лактацидоза, развившегося у больного на фоне острого инфаркта миокарда и почечной недостаточности. Интересные данные получены в израильском исследовании, в котором участвовали 393 пациента с СД 2 типа и сопутствующими заболеваниями: умеренной почечной недостаточностью (креатинин сыворотки



130-220 ммоль/л), ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по NYHA, поражениями печени, хронической обструктивной болезнью легких. После рандомизации одна часть больных продолжала лечение метформином, другая не получала лечения. Спустя 4 года пациенты, получавшие метформин, имели более низкий индекс массы тела и лучшие показатели углеводного и липидного обмена. Ни одного случая лактацидоза не было зафиксировано. Различий в темпах прогрессирования почечной недостаточности, а также в смертности между группами не отмечено (13).

Безопасность метформина доказана в исследовании COSMIC (Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention vs Conventional approach). В рамках данного проекта сравнивали частоту случаев лактацидоза, смерти и госпитализации у 7200 пациентов с СД 2 типа, получавших лечение метформином, и у 1505 больных на других режимах лечения. Исследователи не выявили каких-либо различий по изучавшимся конечным точкам между группами (14). При метаанализе 194 проспективных сравнительных и когортных исследований, включавших пациентов с СД 2 типа, не найдено значительных различий в частоте лактацидоза у больных, получавших терапию метформином, и у пациентов, не получавших ее (15).

Новые данные по эффективности и безопасности метформина позволили критически пересмотреть некоторые ограничения к применению этого препарата. Прежде всего это касается возрастного лимита к его назначению, который в недалеком прошлом определялся как 65 лет. Поскольку не существует доказательств, что возраст сам по себе является фактором риска лактацидоза, при назначении метформина следует учитывать не возраст как таковой, а наличие заболеваний, являющихся противопоказаниями (9, 12). Вряд ли можно считать оправданным «вето» на использование метформина у больных со стабильной сердечной недостаточностью I или II функционального класса по NYHA, эффективной контролируемой диуретиками

и ингибиторами АПФ. Вместе с тем в случае развития острого инфаркта миокарда или другого кардиального осложнения, ведущего к нарушению гемодинамики и гипоперфузии тканей, метформин должен быть отменен (12). Результаты метаанализа (15) и проспективных исследований (13, 14) позволяют считать, что назначение метформина может быть безопасным у больных с начальными стадиями почечной недостаточности, при уровне креатинина крови менее 133 мкмоль/л.

Метформин в комбинированной сахароснижающей терапии. Вопрос о назначении комбинированной сахароснижающей терапии рассматривается при недостаточной неэффективности монотерапии метформином. Последняя определяется как уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) через 3 месяца лечения > 7%. Согласно алгоритму экспертов ADA и EASD, к «хорошо обоснованной» терапии относится комбинация метформина с препаратом сульфонилмочевины или базальным инсулином (1).

Сочетание «метформин + сульфонилмочевина» является наиболее распространенным вариантом комбинированной терапии у больных с сохранной секрецией инсулина. Такая терапия оправдана патогенетически, так как она влияет на два основных механизма развития и прогрессирования СД 2 типа: инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток. Назначение комбинации метформина и препарата сульфонилмочевины позволяет снизить уровень гликемии и HbA1c в ситуациях, когда целевой уровень этих показателей не достигается на фоне терапии одним из препаратов (10).

Поскольку при назначении сочетанной терапии большее значение приобретает приверженность пациентов лечению, определенные преимущества могут иметь фиксированные комбинации препаратов. В контролируемых исследованиях и клинической практике хорошо зарекомендовал себя Глюкованс®, в состав которого входит метформин и глибенкламид. Глюкованс® выпускается в 2 лекарственных формах, содержащих: 500 мг метформина и 2,5 мг глибенкламида; 500 мг метформи-

на и 5 мг глибенкламида. Глюкованс® – единственный комбинированный препарат, имеющий в своем составе микронизированную форму глибенкламида, что позволяет снизить риск гипогликемий. Обычно начальная доза Глюкованса составляет: 1 таблетка 500 мг/2,5 мг 1 раз во время еды. При замещении предшествующей терапии метформином и глибенкламидом назначают 1-2 таблетки по 500 мг/2,5 мг в зависимости от предыдущего уровня доз. Каждые 1-2 недели после начала лечения дозу препарата корректируют в зависимости от уровня гликемии. Максимальная доза составляет 4 таблетки в сутки Глюкованса 500 мг/2,5 мг или 4 таблетки в сутки Глюкованса 500 мг/5 мг.

Эффективность Глюкованса показана в ряде хорошо спланированных клинических исследований. В одном из наиболее крупных рандомизированных исследований (16), включавшем 411 больных СД 2 типа, установлено, что применение Глюкованса в течение 16 недель обеспечивает более эффективный контроль гликемии по сравнению с монотерапией метформином и глибенкламидом. Целевой уровень HbA1c < 7% был достигнут у 75% и 64% пациентов, получавших Глюкованс 500 мг/2,5 мг и 500 мг/5 мг соответственно, только у 42% больных на глибенкламиде и у 38% больных на метформине ($p = 0,001$). Интересно, что адекватный контроль гликемии при лечении Глюковансом достигается на фоне меньших доз метформина и глибенкламида, чем при раздельном назначении этих препаратов (16, 17). Очевидно, это связано с лучшей приверженностью лечению, судя по количеству реально принимаемых пациентами таблеток (18).

Другим вариантом «хорошо обоснованной терапии» с точки зрения экспертов ADA и EASD является сочетание метформина с базальным инсулином или интенсивной инсулинотерапией (1). Присоединение метформина позволяет избежать нежелательной прибавки веса на фоне инсулинотерапии, а также снизить потребность в инсулине в среднем на 20-30% (19). Показано, что метформин в комплексе лечения СД 2 типа нивелирует повышение риска





ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Только оригинальный метформин (Глюкофаж) доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

НА 39%

инсульта

НА 41%

любых осложнений сахарного диабета

НА 32%

смертность, связанную с диабетом

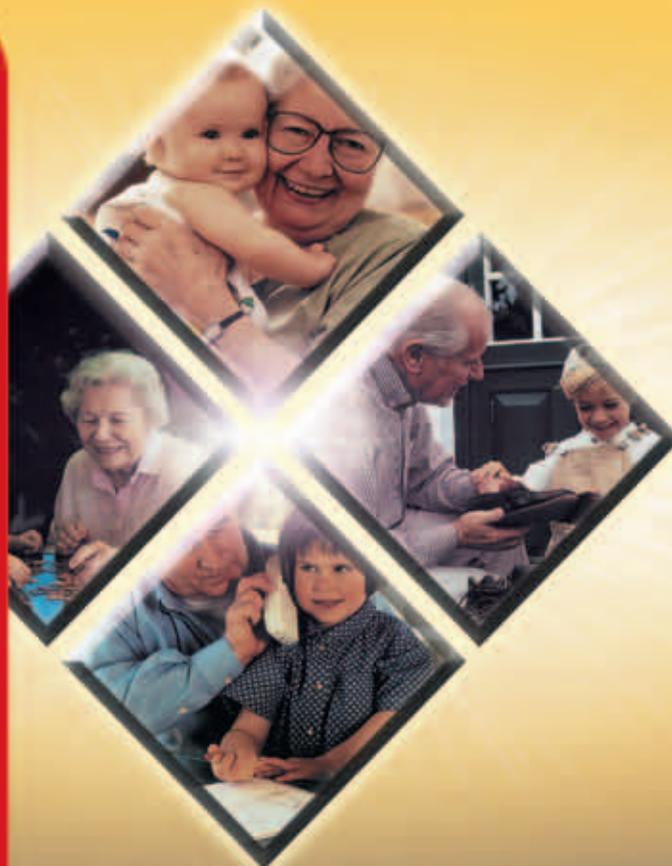
НА 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.

NYCOMED

www.glucofaj.ru
www.nycomed.ru

ООО «Ньюкомед Дистрибушнл Системс»
119041, Москва, ул. Щаболова, 16, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 495 833 16 15, Факс: +7 495 142 16 15



С момента постановки диагноза и на всех этапах лечения сахарного диабета типа 2



рака опухолей кишечника и поджелудочной железы, которое наблюдается на фоне терапии инсулином (7). По данным И. Ю. Демидовой и соавт., лечение СД 2 типа с использованием метформина в дозе 2000 мг/сут. совместно с базальным инсулином экономически более целесообразно, чем любая сахароснижающая терапия без метформина (20).

В последние годы изучается эффективность и безопасность комбинаций метформина с инсулиновыми сенситизаторами класса тиазолидиндионов, агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) и другими сахароснижающими препаратами.

Анализ 5 контролируемых исследований (10) показал, что тиазолидиндионы (розиглитазон и пиоглитазон) способны оказывать дополнительный гипогликемизирующий эффект при добавлении к метформину. Помимо уменьшения уровня гликемии натощак и HbA1c, присоединение пиоглитазона к метформину повышает уровень холестерина ЛПВП, общего холестерина, адипонектина и снижает содержание инсулина, свободных жирных кислот натощак,

а также индекс инсулинорезистентности НОМА (21). Дополнительные благоприятные эффекты сочетанной терапии двумя классами «сенситизаторов инсулина» объясняются тем, что эти препараты действуют через разные молекулярные механизмы и в неодинаковой степени влияют на продукцию глюкозы печенью, глюконеогенез и липолиз (11, 22).

В настоящее время установлена эффективность сочетания метформина с инкретиномиметиками: аналогами ГПП-1 и ингибиторами ДПП-IV. Сахароснижающее действие ГПП-1 осуществляется в основном за счет стимуляции секреции инсулина и подавления секреции глюкагона поджелудочной железой. Показано, что назначение аналога ГПП-1 экзенатида больным с недостаточным гликемическим контролем на монотерапии метформином значительно снижает гликемию и массу тела (23). Ингибиторы ДПП-IV – фермента, расщепляющего ГПП-1: ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин также показали свою эффективность в комбинации с метформином (24). Способность ингибировать ДПП-IV обнаружена и у самого метформина (25). Хотя этот эффект не достато-

чен для изменения уровня циркулирующего ГПП-1 и инсулина, по-видимому, он может способствовать повышению сахароснижающего эффекта комбинаций метформина и инкретиномиметиков.

Итак, в настоящее время метформин (Глюкофаж®) является препаратом первой линии в лечении СД 2 типа. Улучшая чувствительность тканей к инсулину, метформин не только способствует достижению оптимального контроля гликемии, но и воздействует на целый ряд факторов сердечно-сосудистого риска. При необходимости назначения комбинированной сахароснижающей терапии метформин остается обязательным компонентом терапии. Определенные преимущества при этом имеют фиксированные комбинации препаратов, например, комбинация метформина с микронизированной формой глибенкламида (Глюкованс®). Применение метформина в составе комбинированной терапии повышает эффективность контроля гликемии и уменьшает неблагоприятные эффекты других сахароснижающих средств. Это способствует снижению частоты фатальных осложнений и улучшает прогноз пациентов с СД. 

Литература

- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: 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 // *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 17-30.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes // *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
- Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 20 (3): CD002966.
- Abbas F., Chu J.W., McLaughlin T. et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2004; 53 (2): 159-164.
- Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*. 2005; 330: 1304-1305.
- Smith U., Gale E.A.M. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? // *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1441-1445.
- Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1766-1777.
- Clarke P., Gray A., Adler A. et al. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS No. 51) // *Diabetologia*. 2001; 44 (3): 298-304.
- Старостина Е.Г., Древалъ А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета 2 типа // М.: Медпрактика. 2000.
- Bailey C.B., Campbell I.W., Chan J.N. et al. Metformin: the gold standard. A scientific handbook // Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- Natali A., Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review // *Diabetologia*. 2006; 49 (3): 434-441.
- Holstein A., Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? // *Diabetologia*. 2005; 48 (12): 2454-2459.
- Rachmani R., Slavachenski I., Levi Z. et al. Metformin in patients with type 2 diabetes: reconsideration of traditional contraindications // *Eur. J. Intern. Med.* 2002; 13 (7): 428-433.
- Cryer D.R., Nicholas S.P., Henry D.H. et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study // *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 539-543.
- Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (21): 2594-2602.
- Marre M., Howlett H., Lehert P., Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucoavance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin // *Diabet. Med.* 2002; 19 (8): 673-680.
- Bruce S., Park J.S., Fiedorek F.T., Howlett H.C. Beta-cell response to metformin-glibenclamide combination tablets (Glucoavance) in patients with type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60 (7): 783-790.
- Pan F., Chernew M.E., Fendrick A.M. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications // *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23 (5): 611-614.
- Douek I.F., Allen S.E., Ewings P. et al. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Diabet. Med.* 2005; 22 (5): 634-640.
- Демидова И.Ю., Горохова Т.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономи-
- ческий анализ эффективности комбинации метформина и инсулина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2009; 2: 63-66.
- Kaku K. Efficacy and safety of therapy with metformin plus pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (5): 1111-1119.
- Basu R., Shah P., Basu A. et al. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on hepatic and extra-hepatic insulin action in people with type 2 diabetes // *Diabetes* 2008; 57 (1): 24-31.
- DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J. et al. Effects of exenatide (exentime-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005; 28: 1092-1100.
- Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23 (4): 487-498.
- Lindsay J.R., Duffy N.A., McKillop A.M. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2005; 22 (5): 654-657.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

ФГУ РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС



VI Всероссийская научно-практическая конференция

“СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ”

*02–03 марта
Москва, 2010
www.gipertonik.ru*

Т.В. ОВСЯНИКОВА,
Е.И. БОРОВКОВА,
Н.А. ШЕШУКОВА

ФПФОВ ММА
им. И.М.Сеченова

Заместительная гормональная терапия у пациенток с сахарным диабетом и ожирением

В течение последних 10 лет отмечается значительное увеличение заболеваемости сахарным диабетом. Данная ситуация была названа пандемией XXI века и, по данным экспертов ВОЗ, связана со значительным ростом числа пациентов, страдающих абдоминальным ожирением.

В структуре эндокринной патологии сахарный диабет (СД) занимает первое место по распространенности, при этом СД 1 типа встречается у 5-10%, а СД 2 типа – у 90% больных. Ежегодный прирост заболеваемости СД 2 типа составляет 3-5%. Этот тип диабета характеризуется поздним началом (после 35 лет), мягким течением и отсроченным развитием осложнений. Частота встречаемости СД 2 типа у женщин в возрасте 40 лет и старше составляет 4-5%, в 60-70 лет – до 20%.

СД 1 типа манифестирует в молодом возрасте, что приводит к более раннему развитию его сосудистых осложнений в виде диабетической ретинопатии, нефропатии, полинейропатии и более тяжелому течению (1, 4).

Неукротимый рост заболеваемости СД связан с увеличением количества пациентов, страдающих избыточным весом и ожирением. Хорошо известен факт, что в основе развития избыточного веса лежит субклинически протекающая инсулинорезистентность, являющаяся основой каскада изменений, приводящих в итоге к развитию диабета.

Увеличение заболеваемости СД в период перименопаузы также имеет свое объяснение. После угасания функции яичников основным источником циркулирующих эстрогенов в организме является эстрон жировой ткани, а практически весь прогестерон имеет надпочечниковое происхождение.

Снижение концентрации эстрадиола, прогестерона и ДЭА и ДЭАС приводит к снижению активности липопротеидлипазы в бедренно-ягодичной области и перераспределению жировой ткани, проявляющемуся замещением мышечной ткани жировой. Все это лежит в основе снижения чувствительности тканей к эндогенному инсулину, развитию относительной гиперандрогении, гиперинсулинемии, снижению продукции ПССГ, повы-

шению концентрации свободного тестостерона.

Эти процессы являются физиологическими, генетически детерминированными и связаны с изменением активности центральных регуляторных систем гипоталамуса и гипофиза и инсулинорезистентностью. С момента прекращения менструаций прибавка в весе в среднем составляет 3-4 кг в год. Однако для пациенток с уже имеющимся нарушением обмена веществ формирование физиологической инсулинорезистентности и снижение продукции протективных гормонов может стать пусковым моментом в развитии менопаузального метаболического синдрома (12, 19).

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) – это сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений и развивающихся с момента прекращения менструальной функции. Пусковым моментом его развития является первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Основным клиническим проявлением ММС является прибавка веса после менопаузы с формированием абдоминально-висцерального ожирения (3). На рисунке представлен примерный механизм развития данного осложнения.

В 2001 году в рамках программы Adult Treatment Panel III (ATP III) были предложены критерии метаболического синдрома (21):

- ИМТ более 30 и/или ОТ/ОБ бо-

Эндогенный микронизированный натуральный прогестерон (Утрожестан®, Besins Healthcare, Бельгия) может использоваться как перорально, так и парентерально (интравагинально). У женщин с сахарным диабетом в сочетании с ожирением необходимо использовать парентеральный путь введения половых стероидов.

лее 0,88 для женщин и более 102 для мужчин;

- ТГ более 1,79 ммоль/л;
- ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (для мужчин), менее 1,3 ммоль/л для женщин;
- АД более 130/85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак более 6,1 ммоль/л;
- микроальбуминурия более 20 мкг/мин.

При наличии любых 3 симптомов из перечисленных выше можно говорить о наличии у пациента метаболического синдрома и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

По характеру течения, климактерический синдром (КС) у пациенток с ожирением и СД имеет некоторые особенности. В связи с избытком жировых отложений возрастает объем внегонадно синтезирующихся гормонов (эстрон из андростендиона и эстрадиол из тестостерона), создающих дополнительное «депо эстрогенов». С этим механизмом связано более позднее наступление менопаузы и более мягкое течение КС в сравнении с женщинами, имеющими нормальный вес. У пациенток с СД 2 типа начало климактерия приходится на возраст 47-54 лет; менопауза наступает в 53-55 лет; средняя продолжительность менструальной функции составляет 36-40 лет, а длительность климактерического синдрома – 3,5-4,5 года. У 80% больных выявляется средняя степень тяжести климактерического синдрома. При этом преобладают жалобы вегетососудистого характера, а степень тяжести ранних проявлений КС зависит от ИМТ. При ИМТ > 30 кг/м² выраженность ранних проявлений минимальна (до 3-5 приливов в сутки). У 86% женщин с СД 2 типа на первый план выступают жалобы со стороны урогенитального тракта.

Однако на фоне возрастного эстрогенового дефицита важную роль в развитии мочевых инфекций играют и снижение иммунитета, длительная глюкозурия, развитие висцеральной нейропатии с поражением мочевого пузыря, которые вызваны существующим СД. На второе место у женщин больных СД 2

типа выходят жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, выявляемые у 70% пациенток (11, 18). Еще одной особенностью является чрезвычайно редкое развитие остеопороза, что также связано с внегонадной продукцией эстрогенов и их протективным действием. Чаще верифицируется лишь остеопения, а степень выраженности остеопороза имеет обратную зависимость от ИМТ (24).

Урогенитальные нарушения встречаются у 90% женщин с ожирением и СД. Однако наличие острых жалоб со стороны вышеуказанной системы обычно свидетельствует о «диабетическом вульвите», возникающим остро и являющимся маркером декомпенсированного течения диабета (14).

Проблема климактерического синдрома у пациенток с сахарным диабетом и ожирением заключается не только в развитии клинических проявлений эстрогенного дефицита, но и в значительном прогрессировании уже существующих метаболических нарушений, развившихся в связи с хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением (5, 20).

У больных СД 1 типа выявляется несколько иная картина проявлений менопаузального синдрома. Во-первых, начало СД 1 типа в молодом возрасте, прогрессирование его осложнений приводят к более раннему наступлению менопаузы: средний возраст наступления менопаузы – 45 лет. Во-вторых, вазомоторные проявления КС у 60% женщин больных СД 1 типа маскируют картину ночных гипогликемических состояний. Поэтому при предъявлении женщиной жалоб на потливость, приливы жара, особенно в ночное время, необходимо проводить дифференциальную диагностику вазомоторных проявлений КС с гипогликемией (23).

На первое место у женщин больных СД 1 типа выступают жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные наличием основного заболевания. Одновременно с этим у 97% женщин отмечены нарушения со стороны урогенитального тракта. Это обусловлено наличием «диабетического вульвовагинита», возникающего как следствие декомпенсации основного заболевания и являющегося ранним маркером плохой компенсации углеводного обмена. Кро-

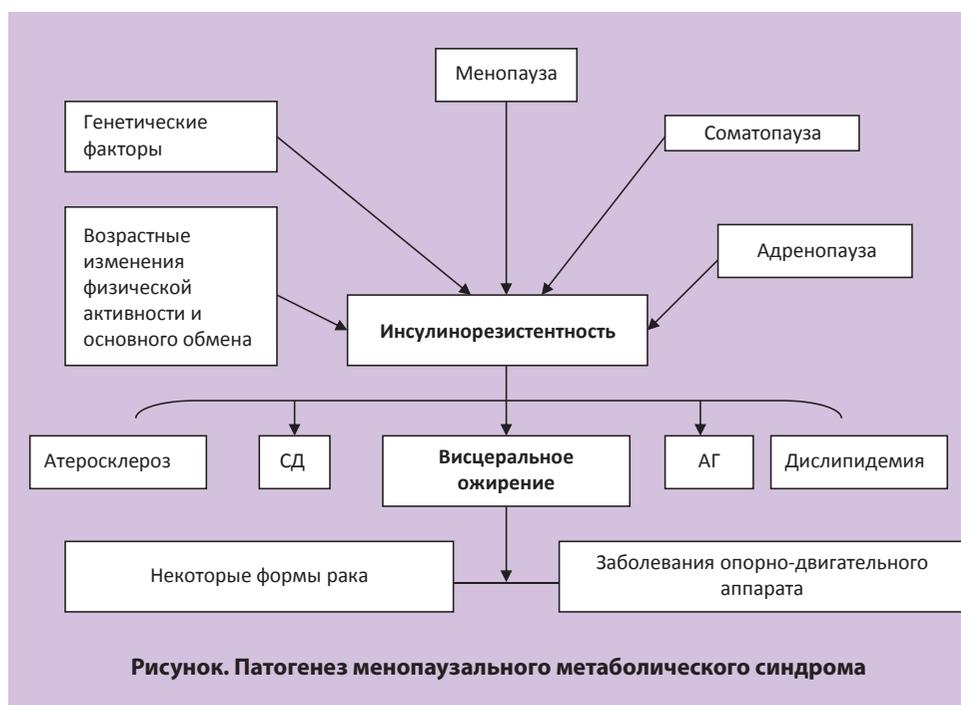


Рисунок. Патогенез менопаузального метаболического синдрома

ме того, для пациенток с СД 1 типа характерно развитие остеопороза, так как минеральная плотность костей у этих пациенток не достигает должной к 25 годам, а избыточная масса тела редко сочетается с СД 1 типа (13).

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ОЖИРЕНИЕМ

В настоящее время СД как заболевание не является абсолютным противопоказанием к проведению ЗГТ. Однако выделены состояния, наличие которых является препятствием для проведения ЗГТ у женщин с СД и ожирением. Среди них (6):

- декомпенсация СД и/или отсутствие навыков самоконтроля гликемии;
- выраженность сосудистых осложнений СД: (диабетическая ретинопатия III степени (пролиферативная); диабетическая нефропатия (на стадии протеинурии, ХПН);
- наличие в анамнезе инфарктов миокарда, нарушений мозгового кровообращения.

Всем пациенткам перед назначением ЗГТ проводится рутинное клинико-лабораторное обследование, которое включает (2, 16, 22):

- изучение анамнеза с учетом противопоказаний к проведению ЗГТ;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- исследование молочных желез

(осмотр и пальпация), маммография;

- мазок на онкоцитологию;
- измерение АД, ИМТ, отношения ОТ/ОБ;
- оценка уровней липидного профиля;
- оценка факторов коагуляции;
- измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c%);
- исследование показателей гликемического профиля (пероральный глюкозотолерантный тест);
- консультация с окулистом, невропатологом, нефрологом.

После подбора препаратов на фоне проводимой терапии необходимо проводить динамическое диспансерное наблюдение, включающее:

- контроль уровня АД каждые 3 месяца;
- УЗИ органов малого таза и маммография – один раз в год;
- определение уровня гликированного гемоглобина (1 раз в 3-5 месяцев);
- самоконтроль уровня гликемии;
- оценка ИМТ, отношения ОТ/ОБ;
- консультация эндокринолога и офтальмолога.

Принципы подбора препарата для ЗГТ у пациенток с СД и ожирением не отличаются от общих. В роли эстрогенного компонента ЗГТ применяются натуральные эстрогены (эстрадиола валерата или 17-β-эстрадиола), средняя суточная доза которых составляет 2 мг. При наличии интактной матки обязательным является применение гестагенного компонента

в циклическом или непрерывном режиме (15).

Все используемые для ЗГТ гестагены принято подразделять на 2 основные подгруппы: это натуральный человеческий прогестерон и синтетические производные гестагена – прогестины. Препараты для ЗГТ содержат различные синтетические прогестагены: производные прогестерона (С21-гестагены) и производные тестостерона (С19-гестагены). Поскольку у пациенток с СД всегда присутствует и инсулинорезистентность, и гиперинсулинемия, и гиперандрогения, – препаратами выбора для них являются натуральный прогестерон (микронизированный прогестерон). По влиянию на метаболизм глюкозы и инсулина микронизированный прогестерон признан практически нейтральным средством и не влияет на развитие инсулинорезистентности (17).

Для эстрогенного компонента существует 2 основных пути введения – пероральный и парентеральный. При пероральном введении эстрогены частично превращаются в ЖКТ в эстрон и подвергаются первичному метаболизму в печени, что обуславливает их назначение в сверхфизиологических дозах. При парентеральном введении эстрогены достигают органов-мишеней без первичного метаболизма в печени, что позволяет снизить используемую дозу препарата. Кроме того, парентеральное введение эстрогенов не влияет на показатели толерантности к глюкозе, не оказывает значимого влияния на липидный спектр крови и не влияет на массу тела (8). Необходимо помнить, что эстрогены обладают гипергликемизирующим эффектом, который зависит от дозы и длительности их применения.

Для женщин, больных СД 2 типа и не имеющих избыточного веса или ожирения в период перименопаузы, возможно применение пероральных форм ЗГТ. Препаратами выбора являются Трисеквенс и Фемостон. В фазе постменопаузы для непрерывной комбинированной терапии используются препараты Клиогест, Тиболон. 

Для пациенток с гистерэктомией и климактерическим синдромом проводится: монотерапия эстрогенами – Эстрожель, Эстрофем. При наличии матки необходимым является добавление прогестагенного компонента: Утрожестан® 100 мг во влагалище на ночь + Эстрожель утром в циклическом режиме (1-14 день Эстрожель, с 14-го к Эстрожелю добавляются капсулы Утрожестан® на 10 дней). С 25-го дня прекращается применение препаратов на 5-6 дней, во время которого возникает менструальноподобная реакция. В периоде постменопаузы используется комбинация: Эстрожель утром + Утрожестан® 100 мг на ночь в непрерывном режиме.

УТРОЖЕСТАН®

Повторяя
совершенство
природы



**«Утрожестан®»
натуральный микронизированный
прогестерон, формула которого на 100%
идентична эндогенному**

«Утрожестан®» — эффективный препарат, рекомендованный к назначению при угрозе невынашивания беременности и нарушениях менструального цикла.

Имеет два пути введения:
пероральный и вагинальный.

**Полностью безопасен для женщины
и ее будущего малыша.**



При использовании монофазных пероральных препаратов с самого начала терапии необходимо увеличить дозу базальных инсулинов на 2-4 ед./сут. При использовании двух- или трехфазных препаратов увеличение доз инсулина проводится лишь в дни, соответствующие приему прогестагенового компонента. Только 30% больных нуждаются в подобной коррекции инсулинотерапии.

У женщин, перенесших гистерэктомию, с целью ЗГТ назначается монотерапия эстрогенами, включающая применение 17-β-эстрадиола в виде геля Эстрожел (Besins Healthcare, Бельгия) и Эстрофем (Novo Nordisk, Дания).

У женщин, больных СД 2 типа в сочетании с ожирением, необходимо использовать парентеральный путь введения половых стероидов.

Эндогенный микронизированный натуральный прогестерон (Утрожестан®, Besins Healthcare, Бельгия) не взаимодействует с эстрогеном и может использоваться как перорально, так и парентерально (интравагинально) (10).

Часто наблюдаемый при ожирении жировой гепатоз печени обуславливает большую эффективность использования трансдермальных эстрогенов в сочетании

с натуральным микронизированным прогестероном. Для этих целей полностью подходят комбинации препаратов Эстрожел и Утрожестан®.

Для пациенток с гистерэктомией и климактерическим синдромом проводится: монотерапия эстрогенами – Эстрожел, Эстрофем. При наличии матки необходимым является добавление прогестагенового компонента: Утрожестан® 100 мг во влагалище на ночь + Эстрожел утром в циклическом режиме (1-14 день Эстрожел, с 14-го к Эстрожелю добавляются капсулы Утрожестан® на 10 дней). С 25-го дня прекращается применение препаратов на 5-6 дней, во время которого возникает менструальноподобная реакция.

В периоде постменопаузы используется комбинация: Эстрожел утром + Утрожестан® 100 мг на ночь в непрерывном режиме.

При лечении местных урогенитальных нарушений и для профилактики рецидивирующих инфекций мочеполовых органов у женщин, больных СД в фазе постменопаузы, целесообразно использовать препараты, включающие в свой состав эстриол в виде вагинального крема (1 мг) и свечей (0,5 мг).

У женщин с СД 1 типа ЗГТ чаще всего проводится в краткосрочном режиме (не более 6 месяцев) с целью купирования ранних и средне-временных проявлений КС. Однако при необходимости длительного применения ЗГТ для пациенток с СД 1 типа препаратами выбора являются парентеральные формы гормонов (7).

Таким образом, при решении вопроса о целесообразности проведения заместительной гормональной терапии пациенткам с СД и ожирением необходимо учитывать следующие моменты:

- назначать препараты в минимально возможной дозировке;
- отдавать предпочтение парентеральному (чрескожное, интравагинальное) введению препаратов;
- при использовании гестагенового компонента ЗГТ делать выбор в пользу метаболически инертного препарата – микронизированный прогестерон;
- у женщин с ИМТ более 40 кг/м² ЗГТ проводят только после снижения веса как минимум на 10 % от исходного;
- на фоне парентерального введения препаратов для ЗГТ не отмечается увеличения веса у пациенток с нормальной исходной массой тела и ожирением. 

Литература

- Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // JAMA. 2007; 297: 1465.
- Hersh A.L., Stefanick M.L., Stafford R.S. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence // JAMA 2004; 291: 47.
- Haas J.S., Kaplan C.P., Gerstenberger E.P., Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results // Ann Intern Med. 2004; 140: 184.
- Roumie C.L., Grogan E.L., Falbe W. et al. A three-part intervention to change the use of hormone replacement therapy in response to new evidence // Ann Intern Med. 2004; 141: 118.
- Majumdar S.R., Almasi E.A., Stafford R.S. Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative // JAMA. 2004; 292: 1983.
- Cirillo D.J., Wallace R.B., Rodabough R.J. et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease // JAMA. 2005; 293: 330.
- Barnabei V.M., Cochrane B.B., Aragaki A.K. et al. Menopausal Symptoms and Treatment-Related Effects of Estrogen and Progestin in the Women's Health Initiative // Obstet Gynecol. 2005; 105: 1063.
- Harman S., Brinton E., Cedars M. et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study // Climacteric. 2005; 8: 3.
- Nicholson W.K., Brown A.F., Gathe J., Grumbach K. Hormone replacement therapy for African American women: missed opportunities for effective intervention // Menopause. 1999; 6: 147.
- Beral V., Bull D., Reeves G. Million Women Study Collaborators // Lancet. 2005; 365: 1543.
- Strom B.L., Schinnar R., Weber A.L. et al. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer // Am J Epidemiol. 2006; 164: 775.
- Lacey J.V. Jr., Leitzmann M.F., Chang S.C. et al. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort // Cancer. 2007; 109: 1303.
- Jackson S.L., Boyko E.J., Scholes D. et al. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study // Am J Med. 2004; 117: 903.
- Stamm W.E. Estrogens and urinary-tract infection // J Infect Dis. 2007; 195: 623.
- Col N.F., Weber G., Stiggelbout A. et al. Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model // Arch Intern Med. 2004; 164: 1634.
- Greenspan S.L., Resnick, N.M., Parker R.A. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women // Am J Med. 2005; 118: 1232.
- Brunner R.L., Gass M., Aragaki A. et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial // Arch Intern Med. 2005; 165: 1976.
- Chan J.A., Meyerhardt J.A., Chan A.T. et al. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis // J Clin Oncol. 2006; 24: 5680.
- Waetjen L.E., Brown J.S., Vittinghoff E. et al. The Effect of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Urinary Incontinence in Postmenopausal Women // Obstet Gynecol. 2005; 106: 946.
- Zhou B., Sun Q., Cong R. et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis // Gynecol Oncol. 2008; 108: 641.
- Beral V., Bull D., Green J., Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study // Lancet. 2007; 369: 1703.
- Lacey J.V. Jr., Brinton L.A., Leitzmann M.F. et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort // J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1397.
- Glud E., Kjaer S.K., Thomsen B.L. et al. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer // Arch Intern Med. 2004; 164: 2253.
- Kotsopoulos J., Lubinski J., Neuhausen S.L. et al. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Gynecol Oncol. 2006; 100: 83.



Всероссийский научно-образовательный форум

Профилактическая КАРДИОЛОГИЯ



2010

2010

Организаторы:

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

Международная
специализированная выставка

24-26 февраля

МОСКВА, Конгресс-центр ЦМТ



МЕДИ Экспо



Тел./Факс: (495) 721-88-66

www.medexpo.ru

Снижение веса: профилактика сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистой патологии и продление жизни

А.М. МКРТУМЯН,
д.м.н., профессор,

Е.В. БИРЮКОВА,
С.В. ПОДАЧИНА

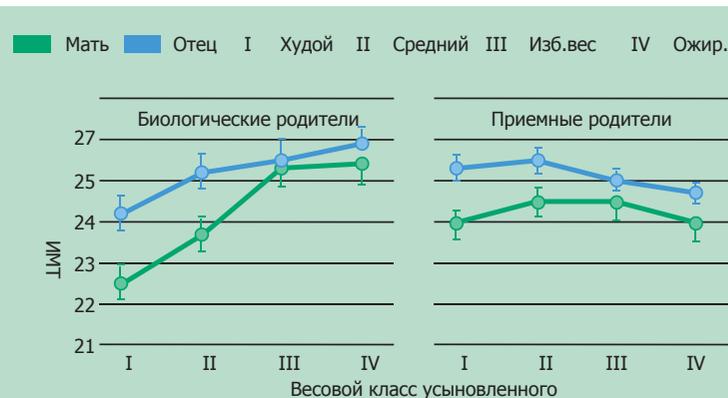
МГМСУ

Ожирение – угроза для человечества, и об этом в 1997 году объявила Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). К началу XXI века уже 20-25% взрослого населения планеты страдали ожирением, а около 40-50% избыточной массой тела (16, 21).

Рост распространенности ожирения отмечается во всех половозрастных группах, а среди детей и подростков распространенность данного заболевания удвоилась по сравнению с 1976 годом (15). В России избыточную массу тела имеет около 40% населения. Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2025 году ожирением будет страдать около 40% мужчин и 50% женщин (5). Экономические затраты в связи с лечением ожирения и его осложнений очень велики: в развитых странах мира расходы на лечение ожирения и сопутствующих ему заболеваний составляют 8-10% от всех затрат на здравоохранение (12, 21). Последние 2 десятилетия клиницисты проявляют особый интерес к так называемому «метаболическому синдрому» (МС), именуемому в разных источниках «синдромом X», «синдромом избытка», «смертельным квартетом» и т.п. И хотя в МКБ-10 подобная нозология не предусмотрена, однако есть определенная логика в акцентировании данной проблемы. Ожирение в этом синдроме выступает в роли маркера, а связующим, ключевым звеном между всеми составляющими является инсулинорезистентность. С каждым годом выявляются все новые аспекты сложной проблемы метаболиче-

ского синдрома, дополняя объем понятия новыми составляющими. В настоящее время кластер МС включает: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемию (ГИ), дислипидемию, артериальную гипертонию (АГ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), микроальбуминурию, нарушение гемостаза, ранний атеросклероз (5, 21, 24). Кроме того, МС часто сопутствуют нарушения пуринового обмена, синдром ночного апноэ и поликистозных яичников, андрогенодефицит у мужчин, гепатостеатоз. Наличие ожирения является фактором развития не только сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС, инфаркта миокарда, мужского и женского бесплодия, но и рака толстой и прямой кишки, рака шейки матки, яичников, грудных желез, патологии опорно-двигательного аппарата. Развитие ожирения обусловлено взаимодействием предрасполагающих генов и внешних факторов.

Изучая вес усыновленных детей и сопоставляя его с наличием ожирения у биологических и приемных родителей, в Датском исследовании прослежена четкая связь между ожирением у биологических родителей и избыточным весом усыновленных в раннем детстве детей (рисунок 1). До настоящего времени не выделен ген ожирения. Многочисленными исследованиями доказана роль мутации генов сахарного диабета 2 типа в развитии ожирения, связь между которыми более 1500 лет тому назад была отмечена индийскими врачами. В этиологии ожирения рассматривается даже роль некоторых вирусов, однако убедительных данных в этой области нет. На генетический дефект на данном этапе влиять практически невозможно, потому что это относится к немодифицируемым факторам. А вот повлиять на модифицируемые факторы вполне возможно, и основное внимание клиницисты уделяют составу диеты, потреблению пищи,



Stunkard AJ, N Engl J Med 1986;314(4):193-8

Рисунок 1. Роль генетических и внешних факторов в развитии ожирения (датское исследование)

уровню физической активности, вредным привычкам.

Расход энергии в организме снижается из уровня обмена веществ, теплообразования и физической нагрузки. Причем на основной обмен расходуется 60-65%, на термогенез – 10%, а на физическую активность всего 25-30% энергии. Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса. Уравнение энергетического баланса возможно в том случае, если количество потребляемой пищи полностью покрывает потребность организма в расходе энергии. Ожирение развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии. Именно повышенное накопление висцерального жира является основным фактором риска сопряженных с ожирением заболеваний и состояний. Указанные нарушения вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса у больных ожирением (5). Средняя продолжительность жизни больных ожирением на 8-10 лет короче, чем у людей с нормальной массой тела. Увеличение массы тела всего лишь на 0,4 кг повышает риск смерти на 2% у человека в возрасте 50-62 года. Только в США от последствий ожирения умирают более 400000 человек в год, что и побудило американских властей разработать программу борьбы с избыточным весом. Диагностика метаболических проявлений при висцеральном ожирении чаще всего происходит случайно, потому как начальные проявления МС длительное время протекают бессимптомно и нередко начинают формироваться задолго до клинической манифестации сахарного диабета 2 типа, ИБС и артериальной гипертензии.

Терапия ожирения включает комплексный подход с использованием нефармакологических методов лечения и фармакотерапии. Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания, отказ от вредных привычек, повышенную физическую активность, уклонение от хронического стресса.

Питание должно быть низкокалорийным, содержащим не более 25-35% жира от суточной калорий-

ности рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина менее 300-200 мг. Важно, чтобы содержание клетчатки составляло не менее 20-25 г/сут. Успешным считается, если снижение веса составляет не менее 10% от исходной массы (3). Со снижением веса улучшается чувствительность к эндогенному инсулину, в связи с чем, нормализуется углеводный обмен, снижается артериальное давление и улучшается липидный спектр крови. Доказано, что снижение веса более эффективно снижает артериальное давление, чем Пропранолол. Кроме того, снижение массы тела на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития сахарного диабета 2 типа у больных с НТГ.

Одним из составляющих образа жизни является регулярная физическая активность (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4-5 занятий в неделю по 30-45 мин).

К сожалению, более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение 1 года вновь набирают вес (14) и лишь 4-5% больных ожирением могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии (3, 17).

Фармакотерапия ожирения используется в комплексе с немедикаментозным лечением. Обычно медикаментозную терапию необходимо проводить пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², однако при наличии факторов риска, часто сопутствующих ожирению (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного, пуринового обменов и др.), можно прибегать к лекарственному лечению и при ИМТ ≥ 27 кг/м² (8, 9). Фармакотерапия позволяет не только повысить приверженность пациента к не медикаментозному лечению, но и достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода. Необходимо отметить, что при морбидном ожирении (ИМТ ≥ 40 кг/м²) целесообразно прибегать к хирургическому лечению по витальным показаниям.

Терапия ожирения включает комплексный подход с использованием

нефармакологических методов лечения и фармакотерапии. Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания и отказ от вредных привычек.

Фармакотерапия ожирения позволяет не только повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению, но и достигнуть более эффективного снижения массы тела и ее поддержания в течение длительного периода (19). Одним из эффективных средств фармакотерапии ожирения является сибутрамин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы (10, 14). Результатом накопления серотонина в межнейрональной щели является усиление и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, уменьшение объема потребляемой пищи (14, 16, 19). Это один из механизмов действия препарата, способствующего снижению количества поглощаемой пищи и формированию правильного пищевого поведения пациента. Впоследствии 87% пациентов придерживаются сформированного пищевого поведения, выработанного в процессе терапии сибутрамином (9, 22). Наряду с этим, активируя β -3- и β -2-адренорецепторы жировой ткани, сибутрамин стимулирует процесс термогенеза, увеличивает расход энергии и тем самым инициирует липолиз (22).

В Московском государственном медико-стоматологическом университете (МГМСУ) было проведено изучение терапевтической эффективности сибутрамина (Редуксин®) и его влияния на сердечно-сосудистые факторы риска, цитокиновый статус и эндотелиальную функцию у больных висцеральным ожирением.

В открытое не сравнительное не рандомизированное исследование были включены 35 пациентов с висцеральным ожирением (25 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 19 до 47 лет (34 года) (28, 37). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов был более 27 кг/м². Критериями исключения из исследования являлись: сахарный диабет, синдром тиреотоксикоза, острые инфекции, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, острое

Таблица. Динамика антропометрических показателей на фоне лечения терапии Редуксином

Параметр	Визит 0 (исходно)	Визит 1 (через 4 нед.)	Визит 2 (через 8 нед.)	Визит 3 (через 12 нед.)
Масса тела, кг	112 (106; 124)	108,5 (103,6; 115,8)	105,8 (96; 114)	102 (93; 112) p = 0,000232*
ИМТ, кг/м ²	32,8 (30,6; 35,8)	31,6 (29,7; 35)	30,8 (28,6; 34,2)	29,6 (27,4; 33) p = 0,000442*
ОТ, см	122 (110; 128)	119 (108; 125)	116 (105; 122)	112 (102; 118) p = 0,000268*
ОТ/ОБ	0,98 (0,96; 1,10)	0,96 (0,92; 1)	0,92 (0,90; 0,96)	0,89 (0,86; 0,92) p = 0,000122*

Примечание: * по сравнению со значением показателя до начала терапии Редуксином.

нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 месяцев, прием глюкокортикоидов, булимия, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация, наличие тяжелых соматических и психических заболеваний.

Исследование продолжалось в течение 13 недель (1 неделя – вводный период, 12 недель – период лечения). График исследования состоял из скринингового периода (1-2 недели до начала исследования) и 4 визитов: 1-й – стартовый (день 0), 2-й – через 4 недели, 3-й – через 8 и 4-й – через 12 недель от начала исследования.

При каждом визите проводился физикальный осмотр, оценивались антропометрические показатели (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, измерялось артериальное давление (АД), ЧСС. Лабораторные методы исследования, проводившиеся на первом и заключительном визитах, включали определение концентрации общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ФНО- α , метаболитов оксида азота и эндотелина-1 (ЭТ-1); проводился пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ОГТТ), до и через 2 часа после нагрузки глюкозой определяли уровни гликемии, иммунореактивного инсулина (ИРИ). Инсулинорезистентность (ИР) оценивалась с помощью гомеостатической модели критерия HOMA-IR. Анализировалась сопутствующая терапия. Редуксин® назначался в начальной дозе 10 мг в сутки, однократно утром (день 0) на фоне гипокалорийного питания с дефицитом калорий 500-600 ккал. Если за первые 4 недели лечения Редуксином масса тела пациентов снижалась менее чем на 2 кг, доза препа-

рата увеличивалась до 15 мг в сутки.

Как показали данные опроса больных, большинство включенных в исследование в прошлом имели неоднократные безуспешные попытки снижения массы тела (2-3 попытки – 30%, 3 и более – 70% больных). Среди пациентов более чем у половины отмечена контролируемая артериальная гипертензия (АГ), у 4 человек – НТГ.

Согласно данным антропометрического исследования на фоне терапии Редуксином, у всех больных отмечалась положительная динамика со стороны антропометрических показателей (таблица). Через 12 недель лечения у всех больных наблюдалось снижение массы тела, индивидуальные показатели которого колебались от 2,6 до 16 кг. Кроме того, за период наблюдения окружность талии уменьшилась не менее чем на 5 см у 80% больных, у 20% – на 10 см и более по сравнению с исходным показателем (медиана – 8 см).

У большинства больных к концу исследования снижение массы тела достигло клинически значимых величин: 50% достигли снижения массы тела более чем на 5%, 40% – более чем на 10% от исходной величины. Снижение массы тела сопровождалось закономерным уменьшением степени выраженности ожирения (рисунок 2). Если в начале исследования ожирение I степени было отмечено у 20% больных, а II степени у 80%, то в конце исследования частота избыточной массы тела у больных МС составила – 25%, ожирения I степени – 35%, а II степени – уже 40%.

Учитывая норадренергический механизм действия Редуксина, было изучено влияние препарата на АД (9, 8). В течение всего периода лечения

у обследуемых не отмечалось резких колебаний артериального давления. До лечения показатели САД и ДАД составили соответственно 146 мм рт. ст. (132; 150) и 86 мм рт. ст. (82; 90). Через 12 недель терапии показатели САД и ДАД достоверно снизились, составив соответственно 134 мм рт. ст. (124; 134) (p = 0,02) и 84 мм рт. ст. (80; 86) (p = 0,01). Не было отмечено достоверных изменений частоты сердечных сокращений (до сибутрамина 80 уд./мин. (78; 82), после – также 80 уд./мин. (74; 82), (p = 0,08). Снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождалось положительной динамикой со стороны ряда других сердечно-сосудистых факторов риска. Показатели углеводного обмена улучшились, о чем свидетельствовало снижение гликемии натощак (до лечения – 5,6 ммоль/л (5,3; 6,1), после – 5,2 ммоль/л (5,1; 5,6), (p = 0,015293). Положительные изменения касались и показателей постпрандиальной гликемии: до лечения – 6,5 ммоль/л (5,5; 7,2), после – 4,9 ммоль/л (3,9; 5,6) (p = 0,028884). Через 12 недель терапии Редуксином у 3 пациентов, имевших НТГ до лечения, отмечалась нормализация толерантности к глюкозе по результатам ОГТТ.

В процессе наблюдения нами отмечено существенное снижение как базальной, так и стимулированной концентрации ИРИ. Так, медиана, интерквартильный размах базального ИРИ до лечения Редуксином составили 16,2 мкЕД/мл (8,1; 24,8), после лечения – 10 мкЕД/мл (6,8; 14,1), (p = 0,004); стимулированного ИРИ соответственно 40 мкЕД/мл (20,6; 48) и 26,8 мкЕД/мл (10,2; 38) (p = 0,003) (рисунок 3). Одновременно с этим отмечалось значимое улучшение чувствительности тканей к инсулину. Повышение индекса HOMA IR исходно зарегистрировано у 92% больных. Медиана, интерквартильный размах HOMA IR до лечения Редуксином составили 4,2 (2,21; 5,28), после лечения – 2,5 (1,6; 3,3), (p = 0,002). В результате этого чувствительность к инсулину нормализовалась у 88% больных.

Кроме того, наблюдались антиатерогенные изменения липидного профиля крови. Отмечено достоверное снижение содержания общего ХС (медиана, интерквартильный размах



PROMO MED

Сибутрамин + Целлюлоза микрокристаллическая

Редуксин®

**ПЕРВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА**



КЛЮЧ К НОРМАЛЬНОЙ ФИГУРЕ

- Действует эффективно и плавно, регулируя аппетит и снижая объем потребляемой пищи¹
- Долгительно удерживает достигнутый результат после прекращения приема за счет восстановления физиологических механизмов регуляции пищевого поведения¹
- В отличие от орлистата^{2, 3}:
 - Влияет на оба ключевых звена патогенеза ожирения⁴:
 - уменьшает поступление энергии независимо от ее источника (и жиры, и углеводы),
 - увеличивает расход энергии, ускоряя процессы метаболизма,
 - Не вызывает таких побочных эффектов, как метеоризм, жирный стул и недержание кала;
 - Не препятствует всасыванию в кишечнике жизненно необходимых веществ;
 - полиненасыщенных жирных кислот (в том числе омега-3 и омега-6),
 - основных жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К),
 - Удобен в применении – 1 капсула в сутки независимо от приема пищи.
- Помогает нормализовать менструальный цикл и восстановить репродуктивную функцию у женщин с ожирением⁴.
- Действует мягко благодаря улучшенному профилю препарата^{1, 5}.

Теперь в упаковке №60

◆ ДВОЙНАЯ ФОРМУЛА ◆ ДВОЙНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ◆ ДВОЙНАЯ ФОРМУЛА ◆ ДВОЙНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ◆

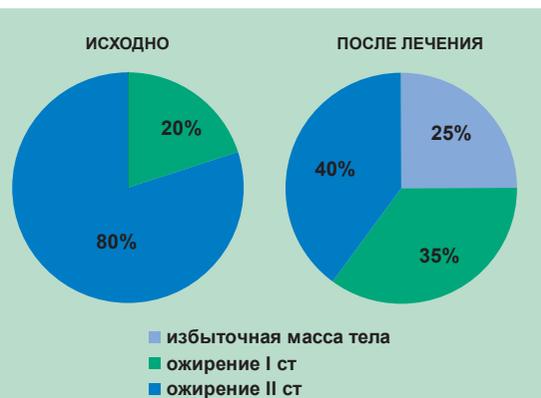


Рисунок 2. Распределение больных МС по степеням ожирения до и после терапии Редуксином

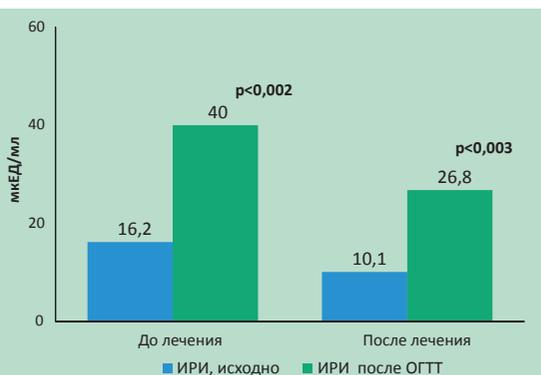


Рисунок 3. Динамика концентрации ИРИ в ходе лечения Редуксином

до лечения 5,9 ммоль/л (4,8; 6,9), через 12 недель 5,2 (4,1; 6,1) ммоль/л, $p = 0,003609$), ТГ (медиана, интерквартильный размах до лечения 1,83 ммоль/л (1,76; 2,64) и 1,53 ммоль/л (1,12; 2,13) через 12 недель, $p = 0,0153$). Превышение верхней границы нормального уровня общего ХС и ТГ было зарегистрировано соответственно у 35 и 60% пациентов. До терапии концентрация ХС ЛПВП ниже минимальной нормы была выявлена у 30% больных. Через 12 недель терапии обнаружилось повышение содержания ХС ЛПВП (до лечения 1,1 ммоль/л (0,9; 1,2), через 12 недель 1,2 ммоль/л (1; 1,4), $p = 0,0433$). В результате среднее значение атерогенного показателя ТГ/ХС ЛПВП улучшилось на 35,7%. Полученные нами данные свидетельствуют, что максимальное снижение сердечно-сосудистого риска наблюдается у пациентов, снизивших массу тела более чем на 10% по сравнению с исходной.

Практически все компоненты метаболического синдрома являются независимыми факторами риска развития ССЗ. Связующим звеном между ИР и сердечно-сосудистыми заболеваниями является эндотелиальная дисфункция, изучению которой при различных метаболических заболеваниях уделяется большое внимание. Одним из главных маркеров эндотелиальной дисфункции является концентрация в сыворотке крови мощного вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1). В физиологических условиях концентрация ЭТ-1 в плазме очень мала, что связано прежде всего с ингибированием его синтеза оксидом азота (NO) и простаглицлином PGI₂ (7, 9). Редуксин® значительно уменьшил содержание ЭТ-1 ($p = 0,003$). Медиана, интерквартильный размах концентрации ЭТ-1 до лечения составили 0,562 фмоль/мл (0,502; 0,589), после лечения – 0,470 фмоль/мл (0,408; 0,494) (рисунок 3). Анализируя изменения базального содержания метаболитов NO в крови на фоне терапии Редуксином, было установлено, что при высоком исходном уровне на фоне лечения наблюдается уменьшение продукции NO. Медиана, интерквартильный размах метаболитов NO в крови до лечения составили 58,4 мкмоль/л (48,9; 74,10), после лечения – 35,6 мкмоль/л (20,8; 46,1), $p = 0,0006$. Исходя из динамики ЭТ-1 и метаболитов NO в ходе лечения, наблюдаемые изменения параметров эндотелиальной функции дают возможность предположить адаптационное значение повышенной продукции NO у больных МС. Снижение базальной эндогенной продукции NO до нормальных показателей после лечения Редуксином, очевидно, обусловлено уменьшением метаболических расстройств, а главное – ИР.

Согласно современной концепции, ожирение рассматривается как провоспалительное состояние. Жировая ткань, особенно висцеральной локализации, секретирует в кровь большое количество провоспалительных адипоцитокинов (20). Можно полагать, что эндогенная продукция NO у больных МС увеличивается под действием ряда провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, прежде всего ФНО- α , интерлейкина 6, С-реактивного протеина. Это носит,

по-видимому, компенсаторный характер и направлено на подавление активности цитокинов с целью ограничения воспаления и повреждения сосудистого эндотелия.

С учетом вышесказанного избыточная продукция NO в базальных условиях у больных висцеральным ожирением может рассматриваться как защитный механизм, однако последствия могут быть и различные нарушения при высоких концентрациях. Известно, что биологический эффект NO зависит от его концентрации. Как избыток, так и дефицит NO для организма крайне неблагоприятны. В сравнительно небольшой концентрации, активируя растворимую гуанилатциклазу, вызывая тем самым повышение уровня цГМФ в клетках-мишенях, NO выполняет важнейшие регуляторные функции. Однако высокие концентрации NO, обычно индуцируемые индуцибельной синтазой NO и в некоторых ситуациях другими изоформами, токсичны для различных клеток, ферментов, ионных каналов и генетического аппарата клетки. Главный патофизиологический механизм токсического действия избытка NO – это образование при взаимодействии NO с супероксид-анион-радикалом высокотоксичного и стабильного пероксинитрита (ONOO). Пероксинитрит способен интенсивно окислять NH- и SH-группы белков, ДНК, индуцировать процессы перекисного окисления липидов в мембранах клеток. Кроме того, избыток NO нитрозилирует и тем самым ингибирует белки-ферменты дыхательной цепи митохондрий и цикла Кребса, в результате снижается синтез АТФ в клетках (18, 20).

В последние годы большое внимание привлекает изучение цитокинового статуса при различных воспалительных состояниях, в том числе синдроме ИР. Провоспалительные цитокины являются маркерами атеросклеротического риска и эндотелиальной дисфункции (10, 13, 23). Результаты исследования (MFMCSU) показали, что лечение Редуксином привело к достоверному снижению концентрации ФНО- α (до и после лечения соответственно 13,6 пг/мл (10,2; 17,8) и 9,1 пг/мл (7,7; 11,3) ($p = 0,006$) (рисунок 4). Эффект Редуксина на ФНО- α в определенном смысле

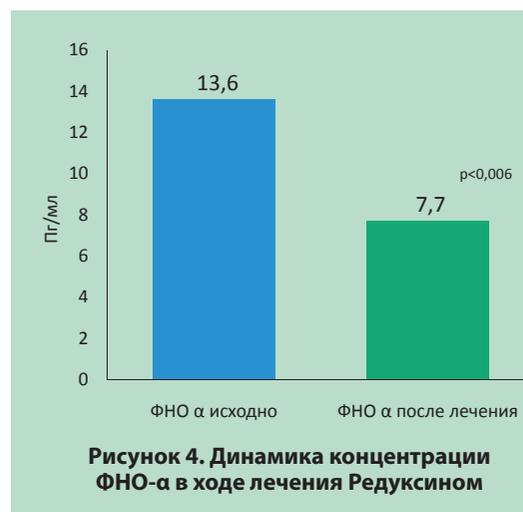
реализуется через влияние препарата на жировой обмен. ФНО-α экспрессируется в различных клетках, включая макрофаги, эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты (23). Следовательно, секреция ФНО-α чувствительна к изменению массы тела, и, вызывая похудение, Редуксин® оказывает влияние на адипоцитокин, снижая его концентрацию.

При суммарной оценке клинической эффективности сибутрамина после проведенного лечения нами отмечено исчезновение отдельных компонентов МС у 79% пациентов, а у 52% больных мы не выявили признаков МС (по критериям NCEP ATP III). В исследованиях V. Hainer и соавт. (2006 г.) также продемонстрировано исчезновение отдельных признаков МС у 58% пациентов, принимавших сибутрамин, а в группе контроля лишь у 40% пациентов (16).

Анализ данных индивидуального пищевого дневника и мнения пациентов свидетельствует, что регулярный прием Редуксина в дозе 15 мг/сут. позволяет легко и эффективно соблюдать рекомендации врача по низкокалорийному питанию. По мнению исследователей, еще одним важным практическим аспектом эффективности сибутрамина является то, что в процессе лечения на фоне снижения объема съеденной пищи большинство пациентов сумели критически переоценить свои пищевые привычки до лечения. В этот период, характеризуя свое пищевое поведение,

большинство больных МС отмечали, что потребляют небольшое количество пищи и аппетит у них не повышен. В процессе лечения на фоне снижения объема съеденной пищи большинство пациентов переоценили свои пищевые привычки и отметили, что все-таки до терапии, имея повышенный аппетит, они потребляли большое количество пищи. Переносимость препарата была хорошей: лишь у 2 больных отмечалась сухость во рту, беспокоящая в течение первых 2-3 недель лечения.

Следует подчеркнуть необходимость длительного поддержания достигнутых результатов после окончания фармакотерапии ожирения. Важным механизмом действия Редуксина является активация скорости метаболических процессов, которая замедляется в процессе снижения массы тела. Снижение скорости метаболизма затрудняет дальнейшую эффективную потерю массы тела у пациентов. Это способствует удержанию достигнутой массы тела в процессе терапии. В этой связи повторно (через 8 месяцев после окончания лечения Редуксином) были осмотрены больные, принявшие участие в исследовании. Спустя 32 недели после отмены препарата 79% больных сохранили достигнутые результаты. В ряде плацебо-контролируемых исследований также продемонстрировано, что сибутрамин при длительном применении, по сравнению с плацебо, помогает большей доле



пациентов с ожирением сохранить достигнутые результаты (9, 8).

Таким образом, лечение ожирения – широко распространенного состояния высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа – требует наряду с изменением образа жизни назначения фармакотерапии. Результаты исследования показали, что применение Редуксина в комбинации с немедикаментозными методами приводит к значительному снижению массы тела, благоприятно влияет на сопутствующие сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска. Удобство в использовании (1 р./сут.), хорошая переносимость и высокая эффективность позволяют рекомендовать Редуксин® в комплексной терапии ожирения. **ЭФ**

Литература

- Ожирение /под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко // М.: Медицинское информационное агентство. 2004.
- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // *Eur Heart J*. 2005; 7 (Suppl D): D 3-5.
- Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review // *Arch Intern Med*. 2004; 164: 994-1003
- Aronne L.J., Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // *Obes Res*. 2002; 10(1): 145-215.
- Bjorntorp P. Obesity // *Lancet*. 1997; 350: 423-6.
- Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity // *Endocr Rev*. 1999; 20: 805-75.
- Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22 (6): 423-36.
- Cuellar G.E.M., Ruiz A.M., Monsalve M.C.R. et al. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial in a Hispanic population // *Obes Res*. 2000; 8: 71-82.
- Dujovne C.A., Zavoral J.H., Rowe E., Mendel C.M. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia // *Am Heart J*. 2001; 142, 489-497.
- Finer N. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Impact of anti-obesity agents on cardiovascular risk factors // *Eur. Heart J*. 2005; 7(suppl L): L32-8.
- Fisher B.L., Schauer P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity // *Am. J. Surg*. 2002; 184: 9-16.
- Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994 // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 39-47.
- Frustaci A., Kajstura J., Chimenti C. et al. Myocardial cell death in human diabetes // *Circ Res*. 2000; 87: 1123-32.
- Hainer V., Kabrnova K., Aldhoon B. et al. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibition and Eating Behavior // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2006; 1083 (1): 252-269.
- Hansen D., Astrub A., Toubro S. et al. Prediction of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity: results from the European multicenter STORM trial // *Int J Obes*. 2002; 25: 496-501.
- Luque C.A., Rey J.A. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug // *Eur J Pharmacol*. 2002; 440, 119-128.
- Miller J., Rosenbloom A., Silverstein J. Childhood obesity // *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004; 89-9: 4211-18.
- Noronha B.T., Li J.-M., Wheatcroft S.B. et al. Inducible Nitric Oxide Synthase Has Divergent Effects on Vascular and Metabolic Function in Obesity // *Diabetes*. 2005; 54 (4): 1082-9.
- Phelan S., Wadden T.F. Combining Behavioral and Pharmacological Treatments for Obesity // *Obesity*. 2002; 10(6): 560-574.
- Van der Vliet A., Smith D., O'Neill C. A. et al. Interactions of peroxynitrite with human plasma and its constituents: oxidative damage and antioxidant depletion // *Biochem J*. 1994; 303: 295-301.
- Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States // *Obes Res*. 1998; 6: 97-106.
- Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity // *NEJM*. 2002; 346: 591-602.
- Zambon A., Pualetto P., Crepaldi G. The metabolic syndrome – a chronic cardiovascular inflammatory condition // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 22 (Suppl 2): S20-5.
- Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabetic medicine*. 2003; 20 (9): 693-702.

А.М. МКРТУМЯН,
д.м.н., профессор,

А.Н. ОРАНСКАЯ,
МГМСУ

Влияние техники введения препарата, качества иглы и частоты ее смены на компенсацию сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) относят к одной из самых распространенных патологий эндокринной системы. Данное заболевание описано достаточно давно и является постоянно изучаемым различными специалистами.

В последние годы все больше внимания уделяется феномену глюкозотоксичности, который развивается как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа. Очень часто СД называют пандемией XX-XXI веков или «неинфекционной эпидемией». Прежде всего, это обусловлено тем, что несмотря на все новые знания, получаемые при изучении механизмов возникновения, развития и прогрессирования данного заболевания, распространенность его только увеличивается, и по прогнозам экспертов ВОЗ, например, количество больных с СД 2 типа должно удвоиться за период с 1997 по 2025 год с 143 до 300 млн человек (1). При этом сам факт уста-

новления диагноза СД 2 в среднем возрасте (40-49 лет) снижает ожидаемую продолжительность жизни не менее чем на 10 лет (2). В Российской Федерации на 1 января 2008 г. по данным Государственного Регистра зарегистрировано 2834000 больных СД. Однако истинная численность больных диабетом в 3-4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет около 9,6 млн человек, а ежегодная заболеваемость СД составляет около 300000 человек. Не только распространенность СД, но и многочисленные его осложнения вызывают столь пристальное внимание врачей разных специальностей. Формирование микроангиопатий, макроангиопатий и полинейропатий происходят практически с момента дебюта данного заболевания. Развитию СД 2 типа предшествуют следующие состояния: нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН). В настоящее время в мире не менее 300 млн человек имеют

НТГ, а к 2025 году прогнозируется увеличение их числа по меньшей мере до 500 млн человек (3). При отсутствии профилактических мер как минимум у каждого третьего из них разовьется СД 2 типа. При выявлении данного заболевания уже у 50% пациентов имеются признаки сосудистых осложнений, таких как: ишемическая болезнь сердца (30%), поражение сосудов нижних конечностей (30%); ретинопатия (15%). Вместе с тем нарушения углеводного обмена влекут за собой и развитие гиперлипидемии, приводящей к прогрессированию атеросклероза и повышению АД. Необходимо учитывать, что заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время являются главной причиной смертности населения, ведущее место среди которых принадлежит атеросклеротическому поражению коронарных, церебральных и периферических сосудов (4). Нельзя не сказать о частоте формирования нефропатии у данных пациентов. На момент постановки диагноза СД 2 типа микроальбуминурия выявляется у 30%; протеинурия – у 5-10%; терминальная стадия хронической почечной недостаточности составляет до 1%. В свою очередь, диабетическая нефропатия сопровождается 20-40 кратным повышением риска сердечно-сосудистой летальности (50). В последние годы отмечено нарастание случаев ХПН среди пациентов СД 2 типа. Это связано как с большим распространением данного типа диабета, так и более интенсивным и эффективным лечением АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), на фоне чего

Качество и длина иглы играют немаловажную роль в надежной доставке действующего вещества в подкожное пространство без обратного его вытекания. Иглы фирмы BD Микро-Файн Плюс®, прежде всего, имеют универсальную резьбу, что обеспечивает совместимость игл со всеми шприц-ручками. Кроме того, увеличенный внутренний просвет иглы позволяет уменьшить силу давления на поршень шприц-ручки, увеличивая скорость введения инсулина. Тройная заточка острия иглы и уникальная геометрия делают инъекцию менее травматичной. Лазерная обработка хирургической стали обеспечивает гладкую и ровную поверхность иглы.

увеличивается продолжительность жизни данных пациентов и они «доживают» до развития ДН и ХПН (6).

Более 10 лет назад завершилось исследование UKPDS (7), при анализе результатов которого Европейская группа по определению политики в лечении СД (European Diabetes Policy Group) ввела новые критерии компенсации СД, где идеальным критерием адекватного контроля с минимальным риском сосудистых осложнений был декларирован уровень HbA1c < 6,5%, при уровне глюкозы плазмы крови натощак (FPG) < 6 ммоль/л (8). Использование данных критериев позволяет не только своевременно выявлять СД, но и предотвращать развитие осложнений СД путем достижения идеальной и продолжительной компенсации углеводного обмена. С учетом этого крайне важным является адекватное ведение пациентов на всем протяжении заболевания, назначение терапии сразу с момента установления диагноза, и особое внимание необходимо уделять пациентам групп риска.

Всем пациентам с СД необходимо соблюдать рациональное питание с учетом потребности в углеводах, белках, жирах и индивидуальным учетом энергозатрат, контролем веса. Медикаментозная терапия прежде всего должна быть патогномонична.

Ведущим механизмом развития СД 1 типа является аутоиммунное поражение β -клеток с последующей их деструкцией и развитием абсолютного дефицита инсулина. Единственным препаратом лечения для данной категории больных является постоянная заместительная инсулинотерапия. На данный момент времени разработано несколько способов введения инсулина: с использованием одноразовых шприцов, шприц-ручек и инсулиновых дозаторов (помпы).

Патогенез развития СД 2 типа обусловлен двумя основными дефектами: снижением чувствительности периферических инсулинзависимых тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность, ИР) и недостаточной (неадекватной) секрецией инсулина. ИР является

генетически детерминированным процессом, который усугубляется по мере прогрессирования ожирения. В ответ на это проявляется неспособность инсулярного аппарата поджелудочной железы к адекватной продукции инсулина для преодоления ИР. У пациентов формируется сначала недостаточность, а позже отсутствие первой фазы секреции инсулина, физиологическая роль которой состоит в регуляции посталиментарной гипергликемии. Эти 2 процесса являются «звеньями одной цепи», так снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, с одной стороны, стимулирует его секрецию, а с другой стороны за счет нарастания гипергликемии после еды приводит к феномену «глюкозотоксичности», снижающему секреторные возможности β -клеток. Гиперинсулинизм, направленный на преодоление гипергликемии, приводит к повышению аппетита, следовательно, к нарастанию массы тела, что усугубляет ИР и повышает потребность в секреции инсулина. С учетом достаточно сложного механизма развития СД 2 типа в 2008 году ведущими экспертами ADA (Американской диабетологической ассоциации) и EASD (Европейской ассоциации по изучению диабета) на основании данных рандомизированных исследований и на опыте ведущих диабетологов мира предложен новый алгоритм лечения данного заболевания (9), в который включены как пероральные, так и парентеральные сахароснижающие и антигипергликемические препараты. Большое внимание в настоящее время уделяется применению агониста ГПП-1 (эксенатид) в комбинации с метформином. Данное сочетание препаратов позволяет воздействовать на основные патологические звенья СД 2 типа. Длительное применение самых изученных и известных препаратов из группы сульфонилмочевины (ПСМ) может приводить к истощению β -клеток и вызывать необходимость применения инсулинотерапии. Короткие курсы инсулинотерапии показаны пациентам с СД 2 типа, имеющим нормальный вес, с учетом поло-

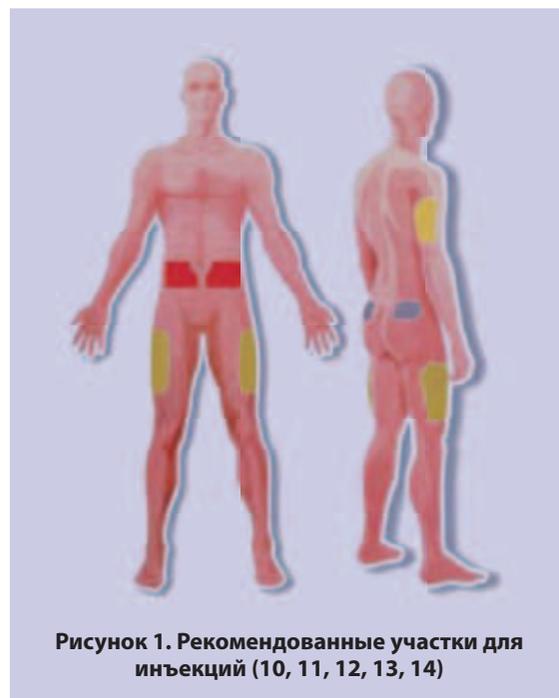


Рисунок 1. Рекомендованные участки для инъекций (10, 11, 12, 13, 14)

жительного влияния данной терапии на функциональное состояние островкового аппарата. Инсулинотерапия при СД 2 типа набирает все большие обороты и в США, составляя приблизительно 40%, в России 5 лет назад – 10%, в настоящее время уже более 20% пациентов в нашей стране с СД 2 типа находятся на инсулинотерапии.

Использование парентерального пути введения препаратов предполагает выполнение четких и последовательных действий, направленных на соблюдение правил выполнения инъекций. От этого зависит как фармакодинамика, так и фармакокинетика препаратов, что очень важно для пациентов с СД. К сожалению, в настоящее время у большинства врачей нет достаточного понимания необходимости обучения пациентов тактике проведения парентеральной терапии. Часто приходится сталкиваться с тем, что обучение проводит средний медицинский персонал, не всегда дифференцирующий внутримышечный, подкожный и внутривенный методы введения. Следствием этого являются, частые состояния гипогликемий и/или изменения времени начала и окончания действия препаратов, что недопустимо при коррекции углеводного обмена.

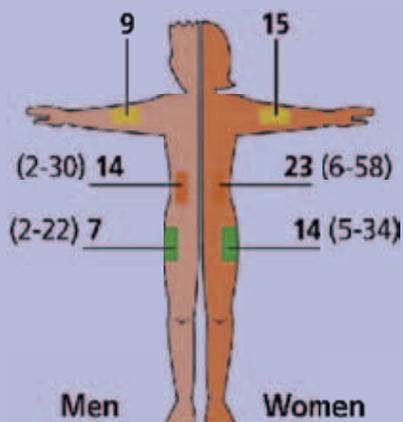


Рисунок 2. Толщина подкожных тканей в зависимости от пола

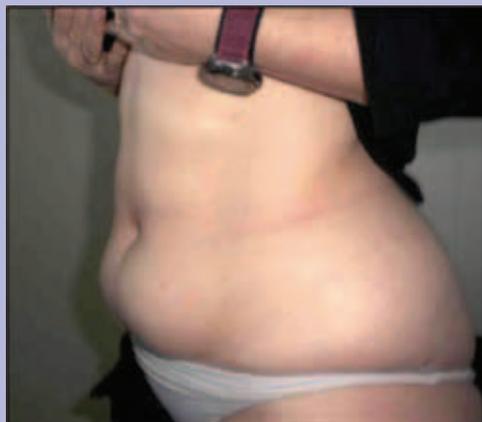


Рисунок 3. Участки хронической травматизации тупой иглой у женщины, которая на протяжении 12 лет выполняла инъекции в одних и тех же участках кожи под пупком

Правильная методика выполнения инъекции является обязательным условием эффективного лечения сахарного диабета.

Прежде всего необходимо вспомнить оптимальные места введения

парентеральных препаратов, корректирующих уровень гликемии (рисунок 1).

Одно из основных мест инъекций: бедра (верхняя наружная треть бедра). Необходимо отметить, что скорость всасывания инсулина из области бедра низкая. Область бедра – оптимальное место для введения средней пролонгации и продленных инсулинов. Ягодицы (внешний верхний квадрант ягодиц), где скорость всасывания инсулина низкая, поэтому оптимально для инъекций пролонгированного инсулина на ночь. Живот (передняя брюшная стенка), где самая высокая скорость всасывания инсулина из подкожно-жировой клетчатки, поэтому оптимально подходит для введения инсулинов короткого действия. Плечо (верхняя наружная треть), данная зона не рекомендуется для самостоятельных инъекций, так как подкожно-жировая клетчатка плеча тонкая и очень высок риск внутримышечного введения инсулина. Данные участки выбраны не случайно. Толщина подкожных тканей варьирует в зависимости от пола, участка тела и ИМТ пациента, в то время как толщина кожи отличается минимально (рисунок 2).

В часто используемых для инъекций участках подкожная жировая клетчатка может иметь небольшую толщину. Жирным шрифтом выделены средние значения, а в скобках указаны диапазоны (14, 15, 16, 17, 18, 19). Обследовав группу пациентов, включавшую 91 больного диабетом с нормальной массой тела, которым была выполнена компьютерная томография, Frid и Linde (20) установили, что среднее расстояние между кожей и мышечной фасцией в верхнем латеральном

квадранте бедра (ключевое место для инъекций инсулина) составляет 7 мм у мужчин и 14 мм у женщин. У 91% мужчин и у 48% женщин 12,7 мм игла в данной области проникает в мышцу, если инъекция выполняется перпендикулярно коже без формирования приподнятой кожной складки. У 25% женщин и 44% мужчин толщина подкожного жира сбоку от пупка (область максимальной толщины жира на животе) составляет менее 12,7 мм. Более того, жировая прослойка быстро сужается в латеральном направлении даже у пациентов с ожирением, что делает кожные поверхности живота областями с наибольшей вероятностью введения инсулина в мышцу при инъекции из-за тонкого подкожного слоя. Данные особенности необходимо учитывать при выборе иглы для введения препарата.

Перед инъекцией необходимо осмотреть выбранный участок тела (21, 22). Прежде всего, кожные покровы должны быть чистыми. Протирать кожу спиртом необходимо, если участок кожи загрязнен или если пациент находится в условиях, благоприятствующих заносу инфекции с рук выполняющего укол (например, в больнице). При этом проводить инъекцию следует только после полного высыхания спирта на коже (23). Для многих пациентов важно иметь возможность проводить инъекцию через одежду. Принципиально это возможно, такие инъекции не сопровождаются неблагоприятным исходом, но тот факт, что при выполнении инъекции нельзя собрать кожную складку или рассмотреть участок введения, делает такую методику далекой от оптимальной (24).

Осмотр участка, планируемого для проведения инъекции, позволяет выявить липогипертрофии. Данные изменения представляют собой утолщенное «каучукообразное» поражение подкожных тканей, которое возникает практически у половины пациентов, применяющих инсулин. У некоторых пациентов поражение может быть плотным или шрамообразным (25, 26). Факторами риска развития липогипертрофий являются: применение инсулина ($p = 0,001$), игнорирова-

Оптимальным является применение игл ≤ 8 мм у взрослых и менее 8 мм у детей. В настоящее время убедительно доказано, что эти более короткие иглы обладают доказанной безопасностью и эффективностью, обуславливают большое количество благоприятных клинических исходов и пользуются большей популярностью среди пациентов. Чрезвычайно важно менять иглу перед каждой инъекцией не только с целью исключения травмы, боли, формирования липодистрофии, но и с целью хорошего гликемического контроля.

BD Микро-Файн™ Плюс

Одноразовые иглы, совместимые со всеми шприц-ручками*



Тройная заточка острия иглы, электрополирование и силиконовое покрытие позволяют снизить болезненность инъекции

Тонкостенная технология*** обеспечивает увеличенный внутренний диаметр иглы для более быстрых и легких инъекций

Универсальная винтовая резьба, совместимая со всеми шприц-ручками*

Одноразовые иглы предназначены только для однократного использования. При повторном применении деформированный кончик иглы может стать причиной усиления боли и дискомфорта во время инъекции

новая игла
под увеличением**



использованная игла
под увеличением**



Имеются противопоказания к применению. Ознакомьтесь с инструкцией по применению.

По вопросам правильного подбора и использования игл BD Микро-Файн™ Плюс проконсультируйтесь с врачом.

Новая
упаковка!
30 игл.



Helping all people
live healthy lives

* ОптиКлик®, ОптиПен® Про1, ХумаПен® Люксера, ХумаПен® Люксера ДТ, ХумаПен® Эрго, Баета®, Биосулин® Пен, Биотон® Пен, ФлексПен®, НовоПен® 3, НовоПен® 3 Деми, Донгбао® Пен

** Фотографии Dieter Look and Kenneth Strauss: "Nadeln mehrfach verwenden?" Diabetes Journal 1998, 10: S. 31-34

*** BD Микро-Файн™ Плюс 5 мм x 0,25 мм (31G), 8 мм x 0,30 мм (30G).

BD, BD лого и BD Микро-Файн™ Плюс являются собственностью Becton, Dickinson and Company. © 2008

Все остальные торговые марки и знаки являются собственностью соответствующих компаний-производителей

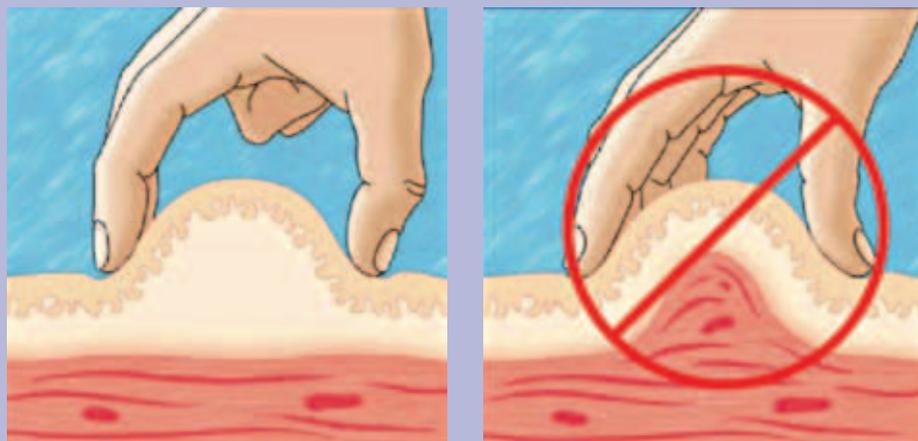


Рисунок 4. Правильное (слева) и неправильное (справа) формирование кожной складки для инъекции (инсулин или Баета)

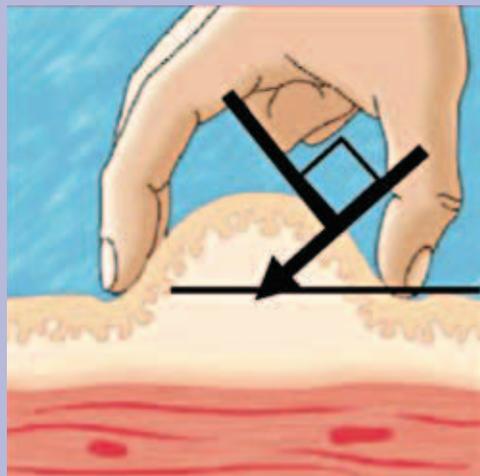


Рисунок 5. Угол введения иглы при подкожной инъекции (инсулин, Баета)

ние чередования областей инъекций ($p = 0,004$) и многократное использование одноразовых игл для инъекций ($p = 0,004$), приводящее к формированию хронической травмы «тупой» иглой подкожной клетчатки и к развитию хронического воспаления с формированием очагов (рисунок 3) (27).

Характерной чертой измененной кожи при данном состоянии является то, что нормальную кожу можно плотно ущипнуть, а при липогипертрофическом поражении это сделать невозможно (28). Пациентам не следует выполнять инъекции в области липогипертрофии, так как всасывание инсулина может быть

замедленным или неравномерным, что потенциально может усугубить течение диабета и явиться причиной неудовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови (29, 30, 31, 32). Были проведены исследования, в которых показано, что максимальная концентрация aspart (Novolog®, NovoRapid®) на 25% ниже при введении в область липогипертрофии (33). Кроме того, инъекции в область липогипертрофии могут усилить ее выраженность. Массирование участка инъекции перед процедурой и после выполнения процедуры может ускорить всасывание и в целом не рекомендуется (21, 22, 34).

Правильное формирование кожной складки позволяет избежать попадания препарата в мышечную ткань и является эффективным средством правильного выполнения подкожной инъекции. На рисунке 4 представлены правильный (слева) и неправильный (справа) способы формирования кожной складки (15).

Правильную кожную складку собирают при помощи большого и указательного пальцев (с возможным добавлением среднего пальца). Собираение кожной складки при помощи всей руки сопровождается риском захвата мышцы вместе с подкожными тканями и может привести к внутримышечной инъекции. Не следует сжимать кожу слишком сильно, то есть до ее по-

бледнения или появления боли. Избегайте сдавливания или смещения кожи во время инъекции, так как игла может проникнуть глубже, чем надо, и проткнуть мышцу. Собрать кожную складку на ногах или животе сравнительно легко (за исключением очень толстых тугих животов), но гораздо сложнее это сделать в области ягодиц (здесь редко возникает в этом необходимость) и практически невозможно (для пациентов, выполняющих инъекции самостоятельно) правильно проделать эту манипуляцию на руках. Верхние конечности для инъекций следует использовать только при условии формирования кожной складки. Верхние конечности не рекомендуется использовать в качестве области инъекции при самостоятельном выполнении манипуляции, так как одновременное собирание кожной складки и введение иглы в данном случае невозможно.

При собранной и приподнятой кожной складке иглу можно вводить под углом 90 градусов к плоскости поверхности кожи, но с сохранением угла в 45 градусов по отношению к плоскости конечности или живота, как показано на рисунке 5. Оптимальная последовательность введения препарата (инсулин, Баета):

- соберите кожную складку;
- медленно введите препарат;
- задержите иглу в коже на 10 секунд (при использовании шприц-ручки);
- извлеките иглу из кожи;
- расправьте кожную складку;
- безопасно отсоедините использованную иглу.

Всех пациентов необходимо обучать правильной технике формирования кожной складки с самого начала лечения парентеральными корректирующими гликемию препаратами.

Качество и длина иглы играют немаловажную роль в надежной доставке действующего вещества в подкожное пространство без обратного его вытекания. Иглы фирмы BD Микро-Файн Плюс®, прежде всего, имеют универсальную резьбу, что обеспечивает совместимость игл со всеми шприц-ручками. Кроме того, увеличенный внутрен-

ний просвет иглы позволяет уменьшить силу давления на поршень шприц-ручки, увеличивая скорость введения инсулина. Тройная заточка острия иглы и уникальная геометрия делают инъекцию менее травматичной. Лазерная обработка хирургической стали обеспечивает гладкую и ровную поверхность иглы. Финальное электрополирование в гальванических ваннах удаляет все мелкие фрагменты с поверхности иглы. Патентованное «Бектон Дикинсон» силиконовое покрытие наружной и внутренней поверхности иглы делает инъекцию менее болезненной.

Но как бы ни была высокотехнологична игла, при повторном использовании на ней происходят значимые изменения, что продемонстрировано на рисунке 6. При повторном использовании прежде всего происходит кристаллизация вводимого препарата, что может привести к закупорке просвета иглы и/или поломке механизма шприц-ручки, таким образом изменив количество вводимого препарата, и вызвать «ложную» необходимость проведения коррекции проводимой терапии. За счет деформации острия иглы и стирания силиконового покрытия возникает боль во время инъекции, происходит откалывание кончиков игл и травмирование тканей деформированным кончиком иглы, приводящее к развитию липодистрофий.

Через оставленную накрученную на картридж иглу может происходить дополнительное выделение препарата, попадание воздуха и других элементов внутрь шприц-ручки, что увеличивает риск развития инфекции в местах проведения инъекции. Основная цель инъекционного введения инсулина/аналогов GLP-1/агонистов амилина заключается в надежной доставке действующего вещества в подкожное пространство без обратного его вытекания, а также с минимальными болевыми ощущениями и дискомфортом. Основным условием достижения данной цели является выбор иглы подходящей длины. Ряд проведенных исследований подтвердили эквивалентную эффективность и безопасность/пе-

реносимость игл с наиболее короткой длиной (5 и 6 мм) и игл с длиной 8 мм и 12,7 мм. Выбор длины иглы является индивидуализированным совместным решением пациента и его/ее врача, принимаемым с учетом множества факторов, включая физические, фармакологические и психологические (35, 36).

Начиная с 2004 года проведен ряд исследований с целью оценить фармакодинамику, фармакокинетику и удобство применения различных игл.

Schwartz (37) опубликовал данные двойной слепой оценки боли и выраженности обратного истечения препарата, а также простоты применения, свидетельствующие о том, что при применении 31 G x 6 мм и 29 G x 12,7 мм игл были получены сопоставимые показатели уровня HbA1c. Тем не менее пациенты отдали предпочтение 6 мм иглам. В 2006 г. Frid (38) опубликовал результаты десятилетнего исследования по клиническому применению коротких игл. Он пришел к выводу, что 5 и 6 мм иглы очень хорошо подходят на роль стандартных игл для инъекций, особенно благодаря тому, что нет как таковой проблемы с обратным истечением инсулина. Кроме того, в работе указывается на то, что правило выполнения инъекции в приподнятую кожную складку также распространяется и на эти иглы. Нельзя не отметить две работы 2007 года. В своей работе Kreugel (39) сравнивал применение игл 8 или 12 мм при применении игл длиной 5 мм. Отмечено, что уровень HbA1c не меняется, частота развития гипогликемических состояний не меняется и, что очень важно, пациенты отметили уменьшение дискомфорта при использовании более коротких игл. Hofman и соавт. продемонстрировали, что применение 8 мм и 12,7 мм игл у детей сопровождается более частым попаданием инсулина в мышцу, что приводит к развитию гипогликемических состояний. А проведение инъекций наклоненной 6 мм иглой позволяет добиться достаточного накопления препарата в подкожном жире. В 2008 году Birkebaek (40) показал, что у худых пациентов применение 4 мм игл при введении



Новая игла под увеличением

Использованная игла под увеличением

Рисунок 6. Изменение иглы при повторном использовании

доз инсулина < 40 МЕ снижается риск внутримышечного введения препарата, не увеличивается количество инсулина, вытекающего обратно на поверхность кожи. Он пришел к выводу, что большинство пациентов могут выполнять инъекции 4 мм иглами в области бедра под углом 90 градусов, не собирая при этом кожную складку. При применении этими пациентами 6 мм игл авторы предлагают выполнять инъекции в кожную

складку под углом 45 градусов. В последнем завершившемся исследовании In'Obese – двухфазное перекрестное клиническое сравнительное испытание игл длиной 5 мм и 8 мм, в котором участвовали 126 пациентов (из 130 включенных в исследование), находящихся на инсулинотерапии и имеющих ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Отмечено, что уровни HbA1c в обоих периодах не различались, а разница в количестве пациентов, отмечавших кровотечение, образование синяков, обратное истечение препарата и боль, была небольшой, если вообще была. Немногим большее количество пациентов отдали предпочтение более коротким 5 мм иглам.

Какие же общие правила можно рекомендовать пациентам, использующим парентеральные препараты для достижения нормогликемии? Во-первых, необходимо учитывать толщину кожи и подкожно-жировой клетчатки. Как было отмечено ранее, она разная и в разных возрастных группах, имеет половые различия и зависит от ИМТ. Во-вторых, желательно ориентировать пациентов на введение препарата с соблюдением правил, т.е. формирование кожной складки и соблюдение угла наклона при проведении инъекции в зависимости от зоны введения. При этом формирование приподнятой кожной складки должно стать привычкой для большинства, если не

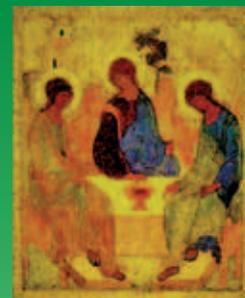
всех пациентов. Это является рентабельной (бесплатной) гарантией против случайных внутримышечных инъекций. И последнее, оптимальным является применение игл ≤ 8 мм у взрослых и менее 8 мм у детей. В настоящее время убедительно доказано, что эти более короткие иглы обладают доказанной безопасностью и эффективностью, обуславливают большое количество благоприятных клинических исходов и пользуются большей популярностью среди пациентов. Чрезвычайно важно менять иглу перед каждой инъекцией не только с целью исключения травмы, боли, формирования липодистрофии, но и с целью хорошего гликемического контроля. 

Литература

- King H., Aubert R.T., Herman W.H. Global burden of diabetes (1995-2025). Prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-311.
- Panzgram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1987; 30: 123-31.
- International Diabetes Federation. New diabetes figures. Press release, 25 August 2003. www.idf.org/homr/index.cfm.
- O'Brien R.C., Luo M. // *Methabolism*. 1997; 46: 12: Suppl 1: 22-25.
- Miettinen H., Haffner S.M., Lehto S. et al. // *Stroke*. 1996; 27: 2033-2039.
- Ritz E., Stefanski A. // *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 167-194.
- UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study // *BMJ*. 2000; 321: 405-412.
- European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus // *Diab. Med*. 1999; 16: 716-30.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Consensus Algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the ADA/EASD // *Diabetes Care*. 2009; 32: 193-203.
- Bantle J.P., Neal L., Frankamp L.M. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycaemia in type 1 diabetes subjects // *Diabetes Care*. 1993; 16: 1592-1597.
- Frid A., Lindén B. Intraregional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall // *Diabetic Medicine*. 1992; 9: 236-239.
- Koivisto V.A., Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients // *Annals of Internal Medicine*. 1980; 92: 59-61.
- Annersten M., Willman A.. Performing subcutaneous injections: a literature review // *Worldviews on Evidence-Based Nursing*. 2005; 2:122-130.
- Vidal M., Colungo C., Jansà M. Actualización sobre técnicas y sistemas de administración de la insulina (I). Update on insulin administration techniques and devices (I) // *Av Diabetol*. 2008; 24:175-190.
- Strauss K. Insulin injection techniques // *Practical Diabetes International*. 1998; 15: 181-184.
- Thow J.C., Coulthard A., Home P.D. Insulin injection site tissue depths and localization of a simulated insulin bolus using a novel air contrast ultrasonographic technique in insulin treated diabetic subjects // *Diabetic Medicine*. 1992; 9: 915-920.
- Thow J.C., Home P.D. Insulin injection technique: depth of injection is important // *BMJ*. 1990; 301: 3-4.
- Hildebrandt P. Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients // *Acta Physiol Scand*. 1991; Suppl: vol 603, 41-45.
- Vora J.P., Peters J.R., Burch A., Owens D.R. Relationship between Absorption of Radiolabeled Soluble Insulin Subcutaneous Blood Flow, and Anthropometry // *Diabetes Care*. 1992; № 11, vol 15: 1484-1493.
- Frid A., Linde B. Computed tomography of injection sites in patients with diabetes mellitus. In: *Injection and Absorption of Insulin* // Thesis, Stockholm. 1992.
- Danish Nurses Organization. Evidence-based Clinical Guidelines for Injection of Insulin for Adults with Diabetes Mellitus, 2 nd edition // Access via. 2006 December. www.dsr
- Association for Diabetescare Professionals (EADV). Guideline: The Administration of Insulin with the Insulin Pen // Access via. 2008 September. www.eadv.nl
- Gorman K.C. Good hygiene versus alcohol swabs before insulin injections (Letter) // *Diabetes Care*. 1993; 16: 960-961.
- Fleming D., Jacober S.J., Vanderberg M., Fitzgerald J.T., Grunberger G. The safety of injecting insulin through clothing // *Diabetes Care*. 1997; 20: 244-247.
- Thow J.C., Johnson A.B., Marsden S., Taylor R., Home P.D. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin // *Diabetic Medicine*. 1990; 7: 795-799.
- Richardson T & D Kerr (2003) Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies // *American J Clinical Dermatol*. № 10: vol 4, 661-667.
- Vardar B., Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors // *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug; 77(2): 231-6.
- Photographs courtesy of Lourdes Saez-de Ibarra and Ruth Gaspar, Diabetes Nurses and Specialist Educators of La Paz Hospital, Madrid.
- Johansson U. Amsberg S., Hannerz L., Wredling R., Adamson U., Arnqvist H.J., Lins P. Impaired Absorption of insulin Aspart from Lipohypertrophic Injection Sites // *Diabetes Care*. 2005; vol 28, No 8, 2025-2027.
- Saez-de Ibarra L., Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention // *Practical Diabetes International*. 1998; 15: 9-11.
- Young R.J., Hannan W.J., Frier B.M., Steel J.M. et al. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption // *Diabetes Care*. 1984; 7: 479-480.
- Chowdhury T.A., Escudier-Poor V. Glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy // *British Medical Journal*. 2003; vol 327: 383-384.
- Johansson U.B. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites // *Diabetes Care*. 2005 Aug; 28 (8): 2025-7.
- Ezzo J. Donner T., Nickols D., Cox M. Is Massage Useful in the Management of Diabetes? A Systematic Review // *Diabetes Spectrum*. 2001; vol 14: 218-224.
- Sindelka G., Heinemann L., Berger M. Frenck W., Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects // *Diabetologia*. 1994; № 4, vol 37: 377-340.
- Uzun S. Inanc N. Determining optimum needle length for subcutaneous insulin injection // *Journal of Diabetes Nursing*. 2001; № 3, vol 5: 83-87.
- Schwartz S., Hassman D., Shelmet J., Sievers R., Weinstein R., Liang J., Lyness W. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6mm needle versus a 29 gauge x 12.7mm needle in obese patients with diabetes mellitus // *Clin Ther*. 2004 Oct; 26 (10): 1663-78.
- Frid A. Fat thickness and insulin administration, what do we know? // *Infusystems International* 2006; 5: 17-19.
- Kreugel G. Beter H.J.-M., Kerstens M.N., Maaten ter J.C., Sluiter W.J., Boot B.S. Influence of needle size on metabolic control and patient acceptance // *European Diabetes Nursing*. 2007; № 2, vol 4: 51-55.
- Birkebaek N., Solvig J., Hansen B., Jorgensen C., Smedegaard J., Christiansen J. A 4mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults // *Diabetes Care*. 2008 Sep; 22 (9): 65.



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 (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

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

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

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

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

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

24 ноября 2009 г. в РАН в рамках Всероссийского конгресса «Современные технологии в эндокринологии» состоялся организованный компанией MSD научный симпозиум «Современный подход к лечению остеопороза». Остеопороз – одна из широко распространенных патологий костного аппарата, достигающая размеров неинфекционной эпидемии, что побудило экспертов ВОЗ объявить 2000-2010 годы декадой костно-суставных болезней и определить остеопороз приоритетным направлением для исследований. Вследствие потери массы костной ткани и изменения ее прочности остеопороз грозит переломами, последствия которых часто фатальны. Один из обоснованных факторов риска развития остеопороза – недостаточность витамина D, необходимого для усвоения кальция и регуляции обменных процессов в костной ткани. Природная форма витамина D – колекальциферол и алендронат натрия, относимый к классу бисфосфонатов – ингибиторов костной резорбции, составляют лекарственный препарат ФОСАВАНС для терапии остеопороза с целью предотвращения возникновения переломов у мужчин и женщин.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И ЗАБОЛЕВАНИЯ

На последнем (Верона, 2009) из проводимых ежегодно экспертных советов по витамину D выдающиеся специалисты в области остеопороза Европы и США сделали следующие заключения:

- недостаточность витамина D (≤ 20 нг/мл или ≤ 50 нмоль/л) до сих пор широко распространена даже среди больных остеопорозом, получающих лечение;
- для больных с остеопорозом минимальная целевая концентрация витамина D составляет 20 нг/мл (или ≤ 50 нмоль/л), которая достигается приемом витамина D в суточной дозировке 800 МЕ. Более высокие дозы витамина D могут понадобиться у больных групп риска (пациенты старческого возраста, при ожирении и др.).

Вывод, сделанный экспертами, заключается в том, что при лечении остеопороза ответ на антирезорбтивную терапию, по-видимому, хуже при недостаточности витамина D.

Одна из причин дефицита витамина D у пожилых в том, что кожа людей в таком возрасте хуже усваивает ультрафиолет, чтобы продуцировать витамин D. Также с возрастом снижается функция почек и метаболизм витамина D соответственно. Концентрация витамина D в сыворотке крови разнится у пожилых людей в зависимости и от их физической активности. В группе независимо живущих пожилых людей в сравнении с проживающими в доме престарелых (мало двигающимися и в основном



Л.Я. Рожинская, д.м.н.,
Эндокринологический научный центр, Москва



Рисунок 1. Относительный риск перелома бедра в зависимости от концентрации витамина D

ОСТЕОПОРОЗА



Недостаток (< 30 нг/мл)

Снижение:

- абсорбции кальция,
- МПКТ,
- нервно-мышечной функции;

Повышение:

- уровня паратиреоидного гормона,
- риска переломов.

Достаточное содержание
(≥ 30 нг/мл)



Рисунок 3. Влияние уровня витамина D

цезащитных средств; отсутствие легкодоступной формы витамина D в продуктах питания; снижение с возрастом способности синтеза витамина D в коже, а также и недостаточная комплаентность при приеме лекарственных препаратов витамина D. Комплаентность, т.е. насколько правильно и длительно пациент принимает назначенное врачом лекарство, играет значительную роль в успехе терапии.

Распространенность дефицита витамина D среди амбулаторных пациентов Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий (Москва) составляет более 83%, из них тяжелого дефицита (< 14,9 нг/мл 25(OH)D) – 31,6%.

В перекрестном международном исследовании женщин в постменопаузе с остеопорозом (n = 2589), проводившемся в 18 странах с целью оценки распределения уровней 25(OH)D, была показана высокая распространенность недостатка витамина D (< 30 нг/мл), наблюдавшаяся во всех географических широтах. Так, данные по региону



КОСТНОЙ СИСТЕМЫ



Рисунок 2. Оценка статуса 25(OH)D

пребывающими в помещении) она выше, но ниже, чем у взрослых не пожилого возраста. И, конечно, она совсем низкая у пациентов с переломами шейки бедра.

Исследование, проведенное у пациентов с переломом бедренной кости, достоверно показало увеличение риска перелома бедренной кости в зависимости от концентрации витамина D (рисунок 1), что также обуславливает необходимость медикаментозной коррекции гиповитаминоза D.

Адекватным функциональным индикатором статуса витамина D является концентрация в сыворотке 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) – основного циркулирующего метаболита витамина D (рисунок 2). Сывороточный 1,25(OH)₂D не подходит для рутинного измерения, так как он не отражает статус витамина D

и его определение дорого.

Существуют нативные препараты витамина D – колекальциферол (D₃), эргокальциферол (D₂), структурные аналоги и активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и их аналоги. Могут применяться как нативные формы, так и активные метаболиты при определенных показаниях (в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации по остеопорозу (под ред. Л.И. Беневоленской, 2008). Длительное использование активных метаболитов витамина D требует контроля кальция крови (гиперкальциемия), также применение ограничивает их высокая стоимость.

К причинам высокой распространенности недостатка витамина D у женщин в постменопаузе относятся недостаточное пребывание на солнце, а также применение солн-

Ближнего Востока, где солнца через край, показали дефицит витамина D у 81,8% женщин с остеопорозом.

В целом по миру 63,9% женщин в постменопаузе имеют сниженную концентрацию 25(OH)D. Так как достаточное содержание витамина D является обязательным условием для здоровья костной системы, его недостаток приводит к увеличению риска переломов и пр. (рисунок 3). Обеспеченность витамином D – это профилактика прогрессирования остеопороза. Исследование частоты падений на фоне 5 месяцев лечения 124 человек, проживающих в домах престарелых, в зависимости от принимаемой дозы витамина D показало, что витамин D предупреждает падения, только если его достаточно – при ежедневной дозе 800 МЕ отмечалось снижение риска на 72% (Broe K.E. et al., 2007). При приеме витамина D в дозах < 800 МЕ различия также наблюдались, но были статистически недостоверны.

При метаанализе исследований доказано, что именно дозировка 700-800 МЕ/сут достаточна для снижения и риска переломов. Исследование Trivedi D.P. et al. (2003) (n = 2686) продемонстрировало эффективность применения витамина D в снижении риска переломов как у женщин, так и у мужчин при назначении его в дозировке 100000 МЕ 1 раз каждые 4 месяца (эквивалент 800 МЕ/сут). **Для достижения максимального ответа на антирезорбтивную терапию в виде как изменений минеральной плотности костной ткани (МПКТ), так и эффективности в отношении предотвращения переломов требуется терапия оптимальными дозами витамина D**, что также было подтверждено данными исследования Adami S. et al. (2009) (n = 1515) среди женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших антирезорбтивную терапию. Этот вывод повторяет позицию экспертов в Вероне, которые заключили, что недостаток витамина D ухудшает ответ на антирезорбтивную терапию.

Метаанализ показывает, что при одновременном приеме витамина D и кальция более выражено снижение риска переломов бедра, чем прием витамина D без кальция. Также необходим регулярный прием адекватных доз кальция.

Однако несмотря на все убедительные данные, только одна из пяти женщин Европы в постменопаузе принимают препараты витамина D. В Австрии, где препараты, содержащие кальций и витамин D распространяются бесплатно, только 20% пациентов из 73% принимающих эти препараты делают это регулярно, т.е. приверженность ежедневному приему витамина D и кальция низка.

В рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу указывается, что оптимальное лечение всех форм остеопороза с использованием любых антиостеопоретических препаратов должно сопровождаться назначением кальция и витамина D (уровень доказательности А). Прием кальция и витамина D не может быть рекомендован для монотерапии установленного остеопороза, за исключением лиц старше 65 лет с факторами риска гиповитаминоза D. Для пациентов с остеопорозом, лиц, принимающих глюкокортикоиды, и людей старше 65 лет рекомендуется потребление 800 МЕ/сут витамина D и 1000-1500 мг/сут кальция. Но на упомянутом экспертном совещании в Вероне обсуждался вопрос о несколько меньшем потреблении кальция, до 1000 мг/сут, даже у лиц с остеопорозом. Таким образом, дозировка кальция, видимо, будет пересматриваться.

Для профилактики и лечения остеопороза целесообразно использование в составе комбинированной терапии кальция и витамина D. В настоящее время предоставляется большой выбор лекарственных препаратов с различным количеством МЕ кальция и витамина D, содержащихся в них.

Исследование, проведенное в Японии (2009), было посвящено значению уровня витамина D для достижения эффекта алендроната – препарата первого выбора

для лечения остеопороза. 52 женщины в постменопаузе (53-83 лет) с остеопорозом были включены в проспективное исследование и принимали алендронат в дозе 5 мг/сут в течение 6 месяцев либо с препаратами кальция с витамином D, либо без них. Оценивалась связь между исходными параметрами и их изменениями в ходе лечения и изменением МПКТ поясничного отдела позвоночника. Определялся наиболее приемлемый пограничный уровень 25(OH)D, который мог бы разделить пациентов с лучшим или худшим ответом для оптимального повышения МПКТ поясничного отдела. В результате исследования был сделан вывод, что уровень 25 нг/мл 25(OH)D является минимальным необходимым для достижения адекватного ответа на алендронат, т.е. при таком уровне 25(OH)D у пациентов МПКТ достоверно выше увеличившейся на фоне приема алендроната.

Таким образом, **с точки зрения чувствительности к антирезорбтивной терапии статус витамина D влияет на увеличение МПКТ при терапии остеопороза алендронатом, и для достижения оптимального ответа в отношении МПКТ необходим уровень 25(OH)D, составляющий не менее 25 нг/мл.**

Итак, витамин D необходим для абсорбции кальция. У женщин в постменопаузе недостаточность витамина D широко распространена. Потребление с пищей является второстепенным источником витамина D. Показано, что препараты, содержащие витамин D, снижают риск падений и переломов. Многими исследованиями показано, что даже высокие дозы нативного витамина D безопасны и хорошо переносятся пациентами. Но комплаентность при лечении препаратами витамина D играет важную роль для получения оптимального клинического результата. К сожалению, пока комплаентность остается низкой, что требует еще больших усилий по проведению необходимой медикаментозной коррекции гиповитаминоза D. 

Предотвращение
остеопоротических
переломов

2800 МЕ
Витамина D



Единственный способ лечения остеопороза, который обеспечивает:

- доказанное предотвращение переломов бедра и позвоночника плюс 2800 МЕ витамина D
- в 1 таблетке для приема 1 раз в неделю



Реальный
размер таблетки

Фосаванс® показания к применению:

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе для предупреждения развития переломов (в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника) и обеспечения адекватного поступления витамина D.
- Лечение остеопороза у мужчин для предотвращения возникновения переломов и обеспечения адекватного поступления витамина D. ⁽¹⁾

Противопоказания:

Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение, неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут; Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; Гипокальциемия; Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин); Беременность и грудное вскармливание; Детский возраст (до 18 лет); Тяжелый гипопаратиреоз; Тяжелый дефицит витамина D; Мальабсорбция кальция. ⁽¹⁾

В постмаркетинговой клинической практике у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза, в некоторых случаях отмечались боли в костях и /или мышечные боли.

Симптомы наблюдались от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. В случае усиления боли лечение следует прекратить. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение симптомов после прекращения лечения. ⁽²⁾

Описаны случаи остеонекроза челюсти, обычно связанного с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, часто с замедленным заживлением, у пациентов, принимающих бисфосфонаты. ⁽¹⁾

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Фосаванс®
2. Worldwide Product Circular for FOSAVANCE, 2007.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

ФОСАВАНС® – зарегистрированная торговая марка компании «Мерк и Ко., Инк.»



Адрес: 21059, г. Москва, пл. Европы, д. 2
Гостиница Рэдиссон/Славянская
Южное крыло, 2-й этаж
Тел: 7 (495) 941-82-75
Факс: 7 (495) 941-82-76
www.merck.com, www.msd.ru
10-10-FSV-2009-RUCA-09(W-1224165J)

РОЛЬ И МЕСТО БИСФОСФОНАТОВ В

Бисфосфонаты – аналоги встречающихся в природе соединений пирофосфата. Пирофосфаты известны еще с 1865 г., когда в Германии их использовали как ингибиторы коррозии в различных отраслях промышленности. 100 лет спустя (1968) швейцарские ученые Н. Fleisch и соавт. сообщили об их биологических свойствах: «Неорганический пирофосфат ингибирует преципитацию кальция фосфата в плазме и моче». Было высказано предположение, что они могут выступать в роли физиологического регулятора процессов кальцификации и декальцификации. Подобные пирофосфатам по своим свойствам бисфосфонаты

за счет P–C–P-связи имеют сходство к костной ткани и устойчивы к энзиматическому разложению, а за счет фосфатных групп и R1 обеспечивают связь с гидроксиапатитом (Ca), что оказывает антирезорбтивный эффект и послужило основанием для их эффективного использования в лечении болезней костной ткани. Опыт применения бисфосфонатов: прогрессирующая фиброзирующая дисплазия, болезнь Педжета, скинтиграфия, в онкологии, миеломная болезнь, метастазы и, наконец, остеопороз первичный и вторичный у мужчин и женщин.

Первым бисфосфонатом, который был отобран для лечения остеопороза, стал алендронат натрия. В 1995 г. Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) впервые одобрило алендронат (препарат Фосамакс) для лечения постменопаузального остеопороза (10 мг 1 раз в день) и болезни Педжета (40 мг 1 раз в день).

В 1997 г. Фосамакс был одобрен для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе с риском остеопороза и для снижения частоты переломов у женщин в постменопаузе с остеопорозом в дозировке 10 мг 1 раз в день.

В 1999 г. Фосамакс одобрен как первый препарат для лечения глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин.

В 2000 г. Фосамакс стал первым препаратом, одобренным для применения с целью увеличения массы костной ткани у мужчин с остеопорозом в дозе 10 мг 1 раз в день и первым бисфосфонатом для приема 1 раз в неделю (для профилактики – 35 мг 1 раз в неделю, 70 мг 1 раз в неделю – для лечения постменопаузального остеопороза). В России Фосамакс зарегистрирован в 1996 г. (10 и 70 мг), то есть в нашей стране накоплен опыт применения этого препарата.

В 2007 г. в России был зарегистрирован первый и пока единственный комбинированный препарат (алендронат/колекальциферол)

для лечения остеопороза – Фосаванс.

Основной механизм действия бисфосфонатов – уменьшение активности остеокластов (клеток, разрушающих костную ткань). Внутри клетки остеокласта бисфосфонаты блокируют один из ферментов мевалонатного пути синтеза холестерина. Таким образом, по механизму действия препараты в чем-то близки к статинам. Однако бисфосфонаты не снижают уровень холестерина, также как и статины не могут уменьшить разрушение костной ткани. Все дело в фармакокинетике препаратов. Статины поступают в печень и уменьшают синтез холестерина, а бисфосфонаты обладают уникальной тропностью к гидроксиапатиту, не метаболизируются в печени и находятся исключительно в костной ткани. В гидроксиапатите препараты неактивны до тех пор, пока активный остеокласт не создаст кислую среду, разрушая кость. Бисфосфонаты, будучи кислотами, выходят на поверхность, заглатываются остеокластом вместе с костным минералом и уже внутри клетки блокируют мевалонатный путь, необходимый не только для синтеза холестерина, но и для продукции важных белков цитоскелета остеокласта. Таким образом, уменьшается активность остеокласта и его продолжительность жизни. Кроме того, по результатам последних исследований, бисфосфонаты способны увеличивать продолжительность жизни остеоцитов и таким образом уменьшать частоту активаций (привлечения остеокласта). Бисфосфонаты не оказывают влияния на остеобласт – клетку, синтезирующую костный матрикс. Однако если разрушение костной ткани уменьшается, опосредованно это влечет за собой уменьшение и костеобразования (как отражение основного закона физиологии костной ткани взрослого человека – сопряженности костного обмена). То есть если полость, образованная остеокластом, становится меньше, то и синтезироваться костной тка-



Ж.Е. Белая, к.м.н.,
Эндокринологический научный центр, Москва

ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

ни нужно меньше. Вследствие этих процессов достигается прибавка МПКТ и, соответственно, снижается риск переломов.

Сегодня в России зарегистрировано 3 бисфосфоната – алендронат, ибандронат и золендронат, эффективность которых доказана в клинических исследованиях. Рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих между собой различные бисфосфонаты с конечной точкой исследования «Перелом», пока не существует. Однако критерии исследований различаются, поэтому напрямую сравнивать эти исследования мы не можем. Каждый доктор найдет аргументы в пользу того или другого препарата для лечения остеопороза.

Фосамакс (алендронат натрия) – наверное, самый изученный из бисфосфонатов, потому что известно колоссальное количество исследований по всем показаниям – лечение первичного, вторичного остеопороза, любой категории остеопороза, остеопороза у мужчин и пр. В исследовании FIT по изучению эффективности алендроната он достоверно снижал частоту возникновения переломов у пациентов с установленным остеопорозом. В исследовании FIT-1, в котором участвовало 2027 постменопаузальных женщин с низкой МПКТ и вертебральными переломами в анамнезе, было показано, что алендронат снижает риск последующих переломов бедра, новых компрессионных переломов позвонков, множественных (2 и более) переломов позвонков (D. Black et al., 1996). В исследовании FIT-2, в котором принимали участие 4432 пациентки с остеопорозом без вертебральных переломов в анамнезе, установлено снижение риска переломов бедра, морфометрически установленных переломов позвонков и переломов различной локализации (см. рисунок).

Целью 10-летнего международного рандомизированного двойного слепого исследования примене-



Рисунок. FIT: Фосамакс снижает риск переломов во всех ключевых участках скелета (Black D.M. et al., 2000)

ния алендроната в лечении постменопаузального остеопороза была оценка влияния длительной терапии Фосамаксом, а также прекращения активной терапии. Показано, что **Фосамакс эффективно снижает темпы потери кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом и имеет благоприятный профиль безопасности.** Прием бисфосфонатов в течение 10 лет позволил добиться значимого прироста МПКТ. Процессы костного обмена остаются стабильными, как на пременопаузальном уровне, и качество кости поддерживается в течение всего периода лечения.

Даже если пациенты принимают в течение 5 лет алендронат и затем прекращают прием этого препара-

та, мы не видим резкого снижения МПКТ, особенно в первые два года после прекращения терапии.

В отношении безопасности мы должны обращать внимание при приеме алендроната перорально на строгое соблюдение правил приема, для того чтобы избежать каких-либо негативных последствий со стороны пищевода и желудка. **В течение 10 лет исследования препарата не было получено каких-либо серьезных нежелательных явлений при правильном приеме препарата.** Российские клинические рекомендации содержат указание на необходимость назначения постоянного приема кальция 500-1000 мг/сут и витамина D одновременно с приемом бисфосфонатов.



ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ БИСФОСФОНАТАМИ И ВИТАМИНОМ D

Остеопороз как мультифакторное заболевание требует комбинированной терапии. Комбинированная терапия стала правилом и применяется с целью улучшения терапевтического эффекта и снижения риска нежелательных явлений и при лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, болезни Паркинсона, онкологических заболеваний и др.

Наше понимание сложности патогенеза остеопороза, неудовлетворенность результатами лечения и низкая приверженность к терапии, наличие сопутствующих заболеваний и полипрагмазия у пациентов, страдающих остеопорозом, безусловно, заставляют клиницистов искать пути для возможности применения более эффективных средств, способов лечения, в том числе комбинаций. Успех комбинированной терапии по сравнению с монотерапией связан с различиями в механизме действия препаратов,

с возможностью одновременно воздействовать как на процессы резорбции, так и на процессы формирования костной ткани.

Сегодня является абсолютным положением, что комбинация любого антирезорбтивного препарата и любого так называемого базисного препарата для лечения остеопороза должна обязательно включать в себя препараты кальция и витамина D. **Кальций и витамин D должны быть обязательным компонентом в любой схеме лечения, но нет достаточных оснований для назначения этой комбинации в виде монотерапии для лечения остеопороза.**

По данным Н.В. Торопцовой (2005), распространенность дефицита витамина D₃ у пожилых людей в Москве составляет: 43% – умеренный дефицит, 22% – тяжелый; только 3% женщин в постменопаузе имели нормальные значения уровня витамина D.

Сочетанный прием кальция и витамина D эффективен при первичной профилактике глюкокортикоидного остеопороза (уровень доказательности А). И именно назначение витамина D не вызывает сомнений в необходимости его одновременного назначения с патогенетическими антиостеопоротическими препаратами. Терапия витамином D₃ (колекальциферол) и бисфосфонатами применяется при постменопаузальном остеопорозе и способствует восполнению дефицита потребления витамина D с продуктами питания или инсоляции, созданию оптимальной концентрации кальция в крови в период применения бисфосфонатов.

По результатам метаанализа исследований (Bischoff-Ferrari et al., 2009; общее число пациентов n = 83165), посвященных неverteбральным переломам и переломам шейки бедра, где сравнивали пероральный прием витамина D (на фоне приема кальция или без кальция) с моно-

терапией кальцием или плацебо с учетом приверженности пациентов к терапии, эффективность витамина D в отношении конечных точек (переломы) существенно увеличивалась с повышением дозы и достижением более высокого уровня 25(OH)D в крови. Было показано, что чем более высокие дозы витамина D назначаются, тем ниже частота переломов (в среднем -20%). У пациенток (n = 1515) с постменопаузальным остеопорозом, получавших алендронат, ризедронат, ралоксифен в течение 13,1 месяца с приверженностью к лечению свыше 75%, в 56 амбулаторных центрах Италии было проведено рандомизированное исследование (Adami et al., 2009), оценившее влияние статуса по витамину D на ответ на лечение. Пациенток разделили в зависимости от факторов риска и ли по уровню 25(OH)D на группу D-дефицитных (25(OH)D < 20 нг/мл) и группу с компенсированным уровнем витамина D. Это первое крупномасштабное исследование, посвященное значению уровня компенсации витамина D для клинического ответа на терапию остеопороза, которое подтвердило концепцию синергизма между витамином D и антирезорбтивными агентами, так как у пациенток с дефицитом витамина D отмечался существенно более высокий риск развития переломов, чем у женщин с компенсированным уровнем витамина D. **Оптимальная компенсация уровня витамина D представляется необходимым условием для максимального ответа на антирезорбтивную терапию как в отношении изменений МПКТ, так и по эффективности снижения риска переломов.** Причем бисфосфонаты работали лучше, чем ралоксифен: изменения МПКТ у пациенток, получавших терапию ралоксифеном, были существенно ниже, чем у пациенток на бисфосфонатах.



И.С. Дыдыкина, к.м.н.,
Институт ревматологии РАМН, Москва

ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Другое исследование (2009) ставило своей целью ответ на вопрос, влияет ли недостаточность витамина D в момент начала терапии алендронатом на эффективность лечения постменопаузальных пациенток с остеопорозом (n = 1000). Пациенткам случайным образом назначалось плацебо или алендронат, 83% пациенток получали еще кальций (500 мг/сут) и колекальциферол (250 МЕ/сут). Пациентки были распределены в 3 подгруппы в зависимости от концентрации витамина D. Исследователи сделали заключение, что в начале исследования только 14% пациенток имели достаточный уровень 25(OH)D (> 30 нг/мл), а ответ МПКТ на терапию алендронатом в шейке бедра и позвоночнике не зависел от статуса по витамину D. То есть **алендронат эффективен не только в тех случаях, когда уровень витамина D достаточный, но и тогда, когда имеется его дефицит или недостаточная концентрация.** Установлено, что недостаточность витамина D распространена среди

пациенток с низкой МПКТ. В клинической практике совершенно очевидно, что многими пациентами рекомендации врача не выполняются, они склонны руководствоваться больше собственными представлениями о своем состоянии и назначенных препаратах. Однако если приверженность к лечению снижается до 50%, то риск переломов становится таким же, как и при отсутствии лечения. Другими словами, если пациент немотивирован на лечение в течение длительного периода времени – год, два, три и больше, то это просто трата и времени, и сил, и денег. В наше время на фармацевтическом рынке представлено достаточное количество разнонаправленных препаратов для лечения остеопороза. Но это не только время возможностей для выбора, но и время ответственности. Выбирая препарат, нужно нести ответственность за пациента при лечении остеопороза. **Алендронат рекомендован для лечения как постменопаузально, так и глюкокортикоидами ин-**

дуцированного остеопороза, для лечения остеопороза у мужчин, а также для профилактики. На российском рынке появился препарат, в котором алендронат (70 мг) скомбинирован с колекальциферолом (2800 МЕ), – Фосаванс (торговая марка компании MSD). Алендронат биоэквивалентен в Фосамаксе и Фосавансе.

Таким образом, Фосаванс – это препарат, формула которого соответствует рекомендациям о том, что пациенты с остеопорозом обязательно должны получать витамин D. Учитывая низкую приверженность пациентов к терапии препаратами витамина D низкая, высокую распространенность гиповитаминоза D и невозможность поступления его в достаточном количестве с пищей, а также 10-летний опыт клинического применения, разумеется, изученную эффективность в клинических исследованиях у более чем 19000 пациентов, **Фосаванс (алендронат/колекальциферол) – лучший подход к лечению пациентов с остеопорозом.** 



Материал подготовила В. Павлова

ПАЦИЕНТЫ ВЫСОКОГО РИСКА: ОТ ВЫСОКОЙ ТЕОРИИ

24 ноября 2009 года в здании Российской Академии наук в рамках Всероссийского конгресса «Современные технологии в эндокринологии» состоялся симпозиум «Пациенты высокого риска: от высокой теории к реальной клинической практике», организованный компанией MSD.



Председательствовала на симпозиуме профессор, доктор медицинских наук, директор Института диабета ЭНЦ Росмедтехнологий М.В. Шестакова. С докладами выступили профессор Г.Р. Галстян (ЭНЦ Росмедтехнологий), профессор И.Е. Чазова (ФГУ РК НПК Росмедтехнологий), профессор А.В. Сусиков (ФГУ РК НПК Росмедтехнологий).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ

В октябре 2009 г. Международная диабетическая федерация обнародовала новые данные по количеству больных сахарным диабетом – 285 млн человек. Должен сказать, что

это как минимум на 35 млн больше, чем предполагалось 15 лет назад. И у этой колоссальной «диабетической армии» есть огромный резерв из числа лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – 344 млн человек. И если говорить об ожиданиях, то к 2030 году количество больных сахарным диабетом, с учетом того прироста, который произошел за последние несколько лет, составит уже 438 млн больных, а лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – 472 млн. В России благодаря действующему Регистру по сахарному диабету мы знаем количество зарегистрированных пациентов (таблица 1). И каждый год эта цифра обновляется.

В мире действуют разные стандарты по лечению больных сахарным диабетом. Очень профессиональные и научно обоснованные рекомендации дают Американская и Канадская диабетические ассоциации, Европейская ассоциация по изучению диабета. Алгоритм достижения биохимического контроля уровня HbA1c опубликован Американской ассоциацией клини-

ческих эндокринологов буквально 2 недели назад, словно специально к нашему конгрессу и этому симпозиуму. Чуть подробнее на этом документе я остановлюсь позже. В нашей стране также выходят очень полезные документы. В 2009 г. был подготовлен и издан 4-й выпуск «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова и М.В. Шестаковой, обновленный и переработанный с учетом замечаний весьма авторитетных экспертов.

Сегодня мы имеем очень серьезные и веские основания говорить о том, что интенсификация лечения при СД 2 типа имеет преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков и летальности. Это было показано в целом ряде исследований. Но не все так просто. Например, в известном исследовании ACCORD было установлено некоторое повышение летальности, и мы не можем от этого «отмахнуться». Есть, по крайней мере, три гипотезы, объясняющие повышение смертности в группе интенсивного



Г.Р. Галстян, д.м.н., профессор, Эндокринологический научный центр, Москва

Таблица 1. Распространенность сахарного диабета в России

Возрастные группы	СД 1 типа	СД 2 типа	Всего
Дети	18028	438	18466
Подростки	9547	226	9773
Взрослые	266197	2735111	3001308
Итого	293772	2735775	3029547

Примечание: на 1 января 2009 г. население России составляло 141903979 чел., из них зарегистрировано 3029547 больных СД

К РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

лечения СД. Первая гипотеза объясняет, что фатальные сердечно-сосудистые явления связаны с развитием гипогликемии. Вторая гипотеза связывает увеличение смертности с неконтролируемыми лекарственными взаимодействиями. Согласно третьей гипотезе, повышение летальности может быть ассоциировано с прибавкой массы тела, особенно свыше 10 кг. Разбирая первую гипотезу, мы обнаруживаем, что в трех исследо-



Рисунок 1. Частота тяжелых гипогликемических эпизодов в исследованиях ACCORD, VADT, ADVANCE

ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



Рисунок 2. Риск гипогликемий при интенсификации лечения СД 2 типа (UKPDS, Wright A. et al., 2006)

ваниях (ACCORD, VADT, ADVANCE) было отмечено увеличение частоты тяжелых эпизодов гипогликемии в группе интенсивного лечения по сравнению со стандартной (рисунки 1, 2), и не на несколько процентов, а в несколько раз!

Вторая гипотеза также достаточно обоснованна, если учесть, что 70% больных СД не на инсулине и 60% больных СД на инсулине получали 3 и более сахароснижающих препаратов. И почти 28% больных, участвовавших в исследовании ACCORD, имели прибавку в весе более чем на 10 кг при интенсификации лечения, в то время как в группе стандартной терапии этот показатель в 2 раза ниже – 14,1%. Неплохой довод в пользу третьей гипотезы. Из традиционных, «стан-

дартных» сахароснижающих препаратов только метформин и бигуаниды не приводят к увеличению массы тела. Недавно к ним присоединился препарат нового класса, о котором я скажу чуть позже.

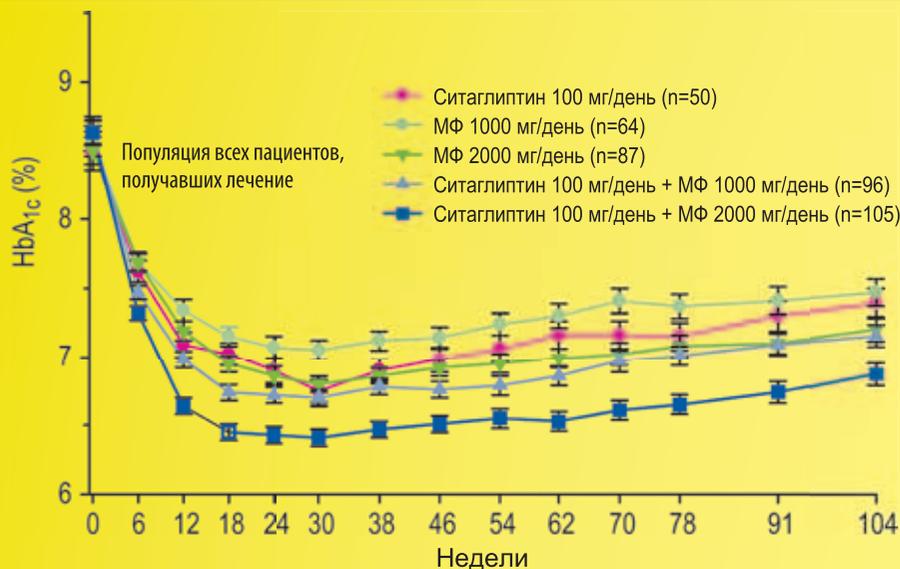
Остановимся на результатах знаменитого исследования UKPDS. Его первая часть проходила с 1977 г. по 1997 г., а вторая часть – с 1997 г. по 2007 г. и заключалась в том, что больные со стандартной терапией были переведены на интенсивный режим терапии и оценивались сердечно-сосудистые исходы и общая летальность. Средний период наблюдения в этом исследовании составил 17 лет (от 16 до 30 лет). Совершенно потрясающей является такая цифра: 40% больных умерли за время наблюдений. Это лишний

раз свидетельствует о том, что СД 2 типа является очень опасным заболеванием. Исследование показало, что лучший гликемический контроль достигается на интенсивной терапии. В группе интенсивной терапии на 15% ниже частота инфарктов миокарда и на 13% ниже общая летальность.

Если проанализировать результаты всех упомянутых мною исследований, можно сделать следующие выводы. Пациенты, получившие наибольшее преимущество от интенсивного контроля гликемии, имели более низкий исходный уровень HbA1c и меньшую длительность СД в анамнезе, и у них исходно не было сердечно-сосудистых заболеваний. И еще один, пожалуй, самый важный с практической точки зрения вывод: для большинства пациентов интенсификация контроля гликемии была предпринята слишком поздно! Поэтому наша задача – как можно раньше обнаружить диабет, в течение нескольких месяцев достичь идеальной компенсации и дальше поддерживать достигнутый уровень на протяжении длительного времени. Мы с вами не идеалисты, знаем, что в реальной клинической практике не всегда это возможно. По крайней мере, это то, к чему мы должны стремиться.

Далее рассмотрим самые свежие, вышедшие в октябре 2009 г., рекомендации Консенсуса ААСЕ/АСЕ. Там предлагаются следующие приоритеты при выборе терапии СД 2





Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.

Рисунок 2. Снижение среднего уровня HbA1c у пациентов, получавших различные виды стартовой терапии на протяжении 2-х лет

типа:

- минимизация риска гипогликемии;
- выбор терапии с учетом меньшей вероятности прибавки массы тела;
- включение инкретин-направленной терапии;
- выбор терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c и с учетом потенциала снижения HbA1c;
- учет полной стоимости ведения пациента с сахарным диабетом, а не только стоимости сахароснижающих лекарственных препаратов. Каждый приоритет очень важен, но сегодня я хотел бы заострить ваше внимание на третьем пункте – инкретин-направленной терапии. Посмотрим на алгоритм выбора терапии для пациентов с HbA1c 6,5-7,5% (рисунок 3).

Здесь в качестве монотерапии предлагаются на выбор всем нам хорошо известные метформин, ингибитор альфа-гликозидазы, тиазолидин-дион (ТЗД) (при метаболическом синдроме и неалкогольном жировом гепатозе).

И здесь же – четвертый препарат выбора – ингибитор ДПП-4. Далее, если в течение 2-3 месяцев не достигнут целевой уровень HbA1c, назначаются два препарата. Предпочтение отдается препаратам, имеющим низкий или минимальный риск развития гипогликемии. Американские коллеги рекомендуют в комбинации с метформинном или ТЗД использовать ИДПП-4. В чем же особенности этого сравнительно недавно вошедшего в практику класса препаратов? Ингибируя фермент ДПП-4, они высвобождают активные инкретины ГПП-1 и ГИП. Напомню, что это гормоны кишечника, которые помогают организму отвечать на повышенное содержание глюкозы. При СД 2 типа эффект инкретинов снижен, что приводит к снижению высвобождения инсулина бета-клетками и отсутствию подавления секреции глюкагона альфа-клетками, а в итоге – к неспособности регулировать уровень глюкозы. Следовательно, повышая содержание активных инкретинов,

ингибиторы ДПП-4 повышают секрецию инсулина глюкозозависимым путем и аналогичным путем подавляют секрецию глюкагона, что улучшает контроль содержания глюкозы. Причем уровень глюкозы снижается только когда это необходимо – такой «умный» механизм действия у этих препаратов. Первым зарегистрированным в России ингибитором ДПП-4 стал ситаглиптин (Янувия).

В таблице 2 сравниваются два класса инкретин-направленных препаратов: аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4.

Мы видим, что ИДПП-4 не уступает по сахароснижающему эффекту метформина, сульфонилмочевине и ТЗД. Что очень важно, ИДПП-4 не вызывают прибавку в весе. Также они обладают хорошей переносимостью и имеют низкий риск развития гипогликемии. К тому же удобен прием – один раз в день перорально. Ситаглиптин обеспечивает стабильный и длительный контроль гликемии как при монотерапии, так и в комбинации с метформинном.

У нас есть все основания полагать, что преимущества в эффективности лечения ситаглиптином будут иметь пациенты на ранней стадии развития СД 2 типа, имеющие небольшой стаж заболевания.

В заключение отметим, что по данным Европейской ассоциации по изучению диабета (2008), общая частота сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших лечение ИДПП-4 (6063 больных СД 2 типа) ниже, чем в группе плацебо, соответственно 0,88% и 1,02% против 1,15% и 1,29%. Таким образом, ситаглиптин отвечает практически всем 5 минимальным требованиям к современным сахароснижающим препаратам, которые были в 2006 г. сформулированы комитетом экспертов EASD ADA.

Таблица 2. Различия: инкретин-миметики и ДПП-4

Критерии	Инкретин-миметики, аналоги ГПП-1	Ингибиторы ДПП-4
Механизм действия	Взаимодействие с рецепторами ГПП-1	Повышение уровня ГПП-1 и ГИП
Зависимость от эндогенной секреции инкретинов	Нет	Да
Сахароснижающий эффект	Более значимый, чем у Мет, ТЗД, СМ, и-ДПП-4	Сопоставим с Мет, ТЗД, СМ
Влияние на вес	Значимое снижение веса	Нейтральный эффект
Переносимость	Тошнота, рвота, меньше у препаратов длительного действия	Нет
Иммуногенность	Выше у эксенатида	Нет
Риск гипогликемии	Низкий	Низкий
Способ назначения	П/к инъекции 2 р./сут., 1 р./сут., 1 раз в неделю	Перорально

НОВЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

Усиливает эффекты инкретинов.

Улучшает физиологический контроль

ЯНУВИЯ является первым ингибитором ДПП-4 – представителем нового класса пероральных препаратов, который обеспечивал устойчивый контроль уровня глюкозы в клинических исследованиях

- Значительное снижение уровня HbA_{1C} в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия¹⁻⁴
- Глюкозозависимый контроль в течение суток¹
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии³
- В целом хорошая переносимость¹

Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформинем или глитазоном

Перед началом терапии, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату.

Список литературы

1. Worldwide Product Circular, Merck & Co., Inc., 2006. 2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638–2643. 3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194–205. 4. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632–2637.



†ЯНУВИЯ® – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76. Авторские права © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены. 01-10-JAN-08-RUCB-015(W-1232205)-JA (Reval 1)

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

1 раз в день 
Янувия®
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.
Улучшает физиологический контроль.

ПАЦИЕНТ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ КОГДА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Кардиологу всегда непросто и очень ответственно выступать в аудитории эндокринологов, потому что проблема артериальной гипертонии близка всем и еще потому, что больные артериальной гипертонией в нашей стране составляют почти 40% населения. Ну и самое важное для нас – это то, что артериальная гипертония является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Согласно результатам крупнейшего исследования артериальной гипертонии, опубликованном в журнале «Ланцет» в 2002 г., повышение систолического артериального давления даже в пределах нормы – от 120 до 140 мм рт. ст. приводит к повышению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений. То же самое и при повышении диастолического давления от 70 до 80 мм рт. ст. Не случайно в настоящее время, согласно российским рекомендациям, артериальное давление ниже 140/90 мм рт. ст. считается целевым для всех категорий боль-

ных. Но если у пациентов имеется высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, мы рекомендуем добиваться снижения артериального давления ниже 130/80 мм рт. ст.

Каковы основные признаки высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений? Прежде всего, это определенный уровень АД: САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст. Либо САД > 160 мм рт. ст. при низком ДАД (< 70 мм рт. ст.). Это поражение органов-мишеней и сопутствующие сердечно-сосудистые и почечные заболевания. Но что самое главное для вас, эндокринологов, – это наличие у пациентов сахарного диабета и метаболического синдрома. Сейчас совершенно ясно, что монотерапия эффективна лишь у части больных АГ. Исследование HOT – оно было опубликовано давно, более 10 лет назад, но остается интересным и поучительным – показало, что для достижения целевых уровней АД необходимо назначать 2 и более препаратов. Эта мысль была подтверждена результатами исследований.

В одном из интересных исследований, опубликованном в 2004 г., была четко прослежена закономерность: по мере возрастания индекса массы тела эффективность монотерапии значительно снижается. И все большему числу пациентов требуется назначение двух, трех, четырех препаратов для достижения целевого уровня АД. Мы все хорошо знаем, что больные сахарным диабетом и метаболическим синдромом достаточно трудно поддаются анти-

гипертензивной терапии. В данном случае назначение двух и более препаратов является насущной необходимостью. Еще одно исследование, на этот раз отечественное. Пациенты в группе А, группе активной терапии, лечились с принципиальной установкой на достижение целевых уровней АД. Группа Б – это больные, которые, безусловно, лечились, но задачи достичь каких-то целевых уровней АД в этой группе не ставилось. Исходный уровень и систолического, и диастолического АД в группе А, группе активной терапии, был выше, чем в группе Б. В группе А на долю монотерапии пришлось чуть больше трети пациентов – 27%. Четырехкомпонентную терапию получали 34%, трехкомпонентная терапия была назначена 25%. И 13% – на двухкомпонентной терапии. В группе Б 75% пациентов находились на терапии одним или двумя препаратами. И только четверть получали трех- и четырехкомпонентную терапию. К концу года наблюдения возникла весьма красноречивая картина сердечно-сосудистых исходов. В группе А – 3 случая острого инфаркта миокарда, 1 случай острого нарушения кровообращения, 1 внесердечная смерть. В группе Б – 6 случаев острого инфаркта миокарда, 5 случаев острого нарушения мозгового кровообращения, 1 пациент перенес и инфаркт и инсульт, и очень большое количество гипертонических кризов – 8. Надеюсь, что наши российские исследователи настроят вас, уважаемые эндокринологи, на более активное назначение современных схем антигипертензивной терапии. Хотелось бы обратить ваше внимание на то, что комбинированная терапия уже на старте лечения рекомендуется пациентам, имеющим артериальную гипертонию 2-й и 3-й степени с высоким и очень высоким риском развития осложнений. Сюда как раз и относятся больные с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Подумать о низкодозовой моноте-

Исследование/достигнутое САД

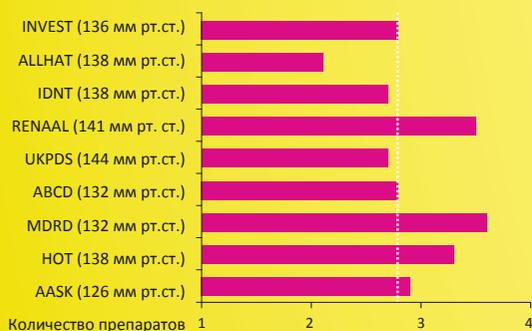


Рисунок 1. Количество антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения целевого уровня АД

Таблица. Рациональные (эффективные) и нерациональные комбинации препаратов

Рациональные (эффективные)	Нерациональные
иАПФ + диуретик БРА + диуретик иАПФ + АК БРА + АК Дигидропиридиновый АК + БАБ АК + диуретик БАБ + диуретик БАБ + α-адреноблокатор	Сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу антигипертензивных препаратов БАБ + недигидропиридиновый АК иАПФ + калийсберегающий диуретик БАБ + препарат центрального действия

В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА: ИДУТ РУКА ОБ РУКУ

рапии на старте лечения мы рекомендуем только в том случае, если имеется высокое нормальное АД и гипертония 1 степени и низкий или умеренно-низкий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Когда мы говорим о комбинированной терапии, надо понимать, что не все препараты хорошо сочетаются (см. таблицу).

Поэтому существует понятие о рациональной и эффективной комбинированной терапии. Какие требования предъявляются к препаратам для комбинированной терапии? Препараты должны иметь взаимодополняющее действие. Они должны как минимум не усиливать, а лучше противостоять побочным эффектам друг друга. Должно достигаться усиление антигипертензивного эффекта при их совместном применении. Препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, это особенно важно для фиксированных комбинаций.

Фиксированные комбинации назначаются все чаще и чаще, и это неудивительно, потому что данный вид терапии обладает целым рядом преимуществ. Прежде всего это простота назначения и титрования дозы, это повышение приверженности пациента к лечению, потому что количество таблеток, которые он принимает, значительно меньше. Это потенцирование антигипертензивного эффекта, увеличение процента «ответчиков» на терапию, уменьшение частоты побочных эффектов, уменьшение стоимости лечения, потому что стоимость фиксированной комбинации меньше стоимости компонентов данной комбинации, если бы они приобретались по отдельности. И исключение возможности нерациональной комбинации, что также очень важно в клинической практике.

Наиболее крупное национальное исследование фиксированных комбинаций – это программа КЛИП-АККОРД, клиническая программа комбинированной терапии

Ко-Ренитеком 1 раз в день. Цель программы – изучить эффективность и безопасность антигипертензивной терапии у больных АГ разного возраста с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в условиях клинической практики. 30% больных, которые участвовали в исследовании, имели сахарный диабет и почти 50% имели ту или иную степень ожирения. Препарат Ко-Ренитек является наиболее востребованным, наиболее часто используемым представителем фиксированной комбинации ингибитора АПФ и тиазидного диуретика. Он содержит 20 мг эналаприла, это достаточно большая доза, и 12,5 мг гидрохлоротиазида. По всем современным международным стандартам доза эналаприла обладает хорошей эффективностью и практически полностью минимизирует неблагоприятное влияние гидрохлоротиазида. Эналаприл часто критикуют за то, что его действия не всегда хватает для того, чтобы контролировать АД в течение суток. Но в сочетании с небольшими дозами мочегонных препаратов эналаприл проявляет уже совершенно другие свойства. Поэтому фиксированное сочетание эналаприла с гидрохлоротиазидом – это уже новая лекарственная форма, которая обладает действительно длительным, 24-часовым действием. По окончании программы КЛИП-АККОРД уменьшение клинических проявлений артериальной гипертонии отметили 99,6% больных, нежелательные явления были достаточно редки, кашель был отмечен только в 2% случаев. И что важно, по окончании программы лечение Ко-Ренитеком продолжили 98% больных. И в заключение хочу привести нашу работу о влиянии Ко-Ренитека на уровни глюкозы и холестерина у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа. Мы их наблюдали в течение 16 недель и не выявили какого-либо ухудшения углеводного и липидного обмена (рисунок 2).



И.Е. Чазова, д.м.н., профессор, РКНПК Росздрава РФ

Таким образом, назначение 0,5-2 таблеток Ко-Ренитека может быть достаточно безопасной и эффективной терапевтической моделью лечения АГ у пациентов с СД 2 типа. 

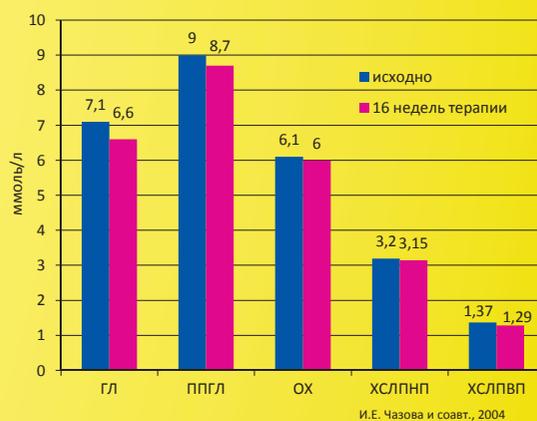


Рисунок 2. Ко-Ренитек при назначении в течение 16 недель у пациентов с АГ и СД типа 2 не ухудшает углеводный и липидный обмен

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



А.В. Сусеков, к.м.н., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

Начну с любопытной и типично американской статистики. Это своеобразный рейтинг шансов умереть в следующем году. И самый высокий шанс – вследствие болезней сердца и сосудов, 1/388. На втором месте авткатастрофа, 1/6585. На третьем, что тоже очень характерно – плохая

медицинская помощь, 1/83720. Далее идут авиакатастрофа, террористический акт и падение астероида. Американцев можно понять, у них тревожная статистика по главным факторам сердечно-сосудистого риска. Гиперхолестеринемией страдают 107 млн – это 51% взрослого населения США. Метаболический синдром у 103 млн, артериальная гипертензия у 65 млн, 17 млн живут с диагностированным сахарным диабетом и у более 8 млн он есть, но еще не диагностирован. За последние 30 лет в структуре факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у жителей США произошли кое-какие изменения. Показатели ожирения почти не изменились, доля курения уменьшилась с 34% до 24%, зато доля СД 2 типа выросла с 3,9% до 9,1%.

Пожалуй, самое часто цитируемое исследование по факторам риска инфаркта миокарда – это исследование INTERHEART, в нем приняли участие около 30 тыс. пациентов из 52 стран, включая Россию (таблица).

Как видите, на первом месте дислипидемия, соотношение АроВ/АроА-1. На втором и третьем месте курение и стресс. На почетном четвертом – сахарный диабет 2 типа, следом идут артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение. Кстати, интересно, что самая сильная связь между первым инфарктом и СД 2 типа обнаружена у китайцев.

Обращаю ваше внимание на то, что нормальные уровни общего ХС и ХС-ЛНП у пациентов с СД не

должны вас расслаблять и водить в заблуждение. Небольшие плотные частицы ЛПНП, которых больше при СД 2 типа – они более атерогенные, у них более высокая концентрация апополипротеина В. Это дополнительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Интересно проследить эволюцию официальных рекомендаций по контролю холестерина на протяжении последних 20 лет (рисунок 1).

Мы видим, как и в Америке, и в Европе идет неуклонное снижение целевых уровней ХС-ЛНП. Соответственно, расширяются показания к назначению статинов, которые, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по сахарному диабету (ESC и EASD), вошли в первую линию лечения больных сахарным диабетом. Американцы в 2004 г. приняли решение пересмотреть рекомендации 2001 г., сформулированные в известном документе NCEP ATP III по результатам 5 мега-трайлов со статинами. Было опубликовано специальное дополнение к ним, в котором выделяется группа очень высокого риска, требующая более агрессивного снижения ХС-ЛНП.

В эту группу вошли больные с ИБС и одним большим фактором риска, к каковым, конечно, относится и СД 2 типа. Сюда же вошло сочетание метаболического синдрома с СД 2 типа (Tr > 2,3; ЛВП < 1,03 ммоль/л). Также в этой группе оказались плохо контролируемые факторы риска, например, когда больной после инфаркта миокарда продолжает курить.

Динамика российских рекомендаций находилась в русле общемировых тенденций: целевой уровень ХС-ЛНП снизился с < 2,5 ммоль/л (ВНОК, 2004) до < 2,0 ммоль/л (ВНОК, 2009). Согласно последним обновленным рекомендациям ВНОК, формула липидов (общий холестерин/ХС-ЛНП/триглицериды/ХС-ЛВП) должна быть следующей:

Таблица. Исследование INTERHEART: факторы риска ОИМ

Факторы риска ОИМ	Отношение шансов (99% CI)
Липиды АроВ/АроА-1	3,25
Курение	2,87
Стресс	2,67
СД 2 типа	2,37
АГ	1,91
Абдоминальное ожирение	1,62
Ежедневное употребление овощей и фруктов	0,70
Физические упражнения	0,86
Пьюрбление алкоголя	0,91

МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

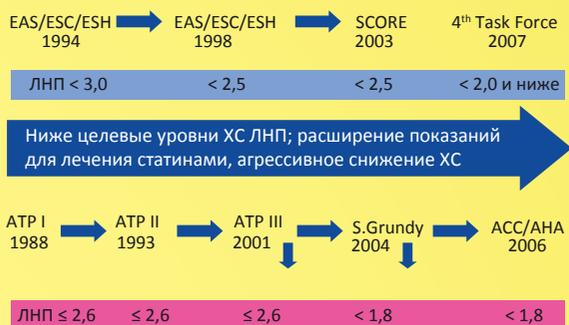


Рисунок 1. Эволюция официальных рекомендаций по контролю холестерина (1988-2007)

у здоровых 5-3-2-1: у больных ИБС, СД 2 типа 4-2-2-1. Советую запомнить эти цифры как телефон любимой женщины. А если без шуток, приходится признать, что рекомендации ВНОК – это одно, а повседневная практика российских ЛПУ – нечто совсем другое. Несколько лет назад мы провели исследование в поликлиниках Москвы. Называлось оно MSS и было посвящено оценке степени контроля липидов в различных группах высокого риска, в том числе у больных СД 2 типа (182 человека). Должен сказать, что средние значения факторов риска были далеки от целевых. ХС-ЛНП – 3,53 ммоль/л при целевом тогда уровне < 2,5 ммоль/л; триглицериды – 2,47 ммоль/л (цель < 1,7 ммоль/л); глюкоза – 7,8 ммоль/л (цель < 5,6 ммоль/л);

артериальное давление – 143/88 мм рт. ст. при целевом менее 130/80 мм рт. ст. Таким образом, практически все факторы риска оставались вне контроля у этих больных. При этом статины принимали только четверть участников, а целевых уровней из них достигли менее 30%. Получилось 13 пациентов с адекватной липидоснижающей терапией из 182 больных с СД 2 типа – и это в относительно благополучной столице. Чтобы стало понятно, насколько важно добиваться приближения к целевым показателям ХС-ЛНП, хочу познакомить вас с данными метаанализа 14 рандомизированных исследований с участием 18686 человек. У пациентов с СД 2 типа снижение ХС-ЛНП всего на 1 ммоль/л уменьшает риск больших сердечно-

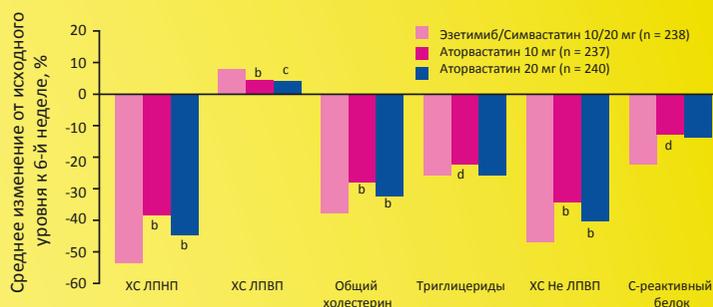


Рисунок 2. Инеджи (эзетимиб/симвастатин 10/20 мг) у больных с СД 2 типа (VYTA) (адаптировано из Goklberg R.B. et al., 2006)

сосудистых событий на 21%, инфарктов миокарда на 22%, инсультов на 21%, а сердечно-сосудистую смертность уменьшает на 13%. Существует несколько подходов к выбору гиполипидемической терапии при СД 2 типа. Мне импонирует схема Инеджи, комбинация Эзетимиба с Симвастатином в дозировке 10/20 мг. Эта комбинация показала хорошие результаты в сравнении с монотерапией аторвастатином в дозировке 10 и 20 мг (рисунок 2). И в заключение напомним, что профилактика сердечно-сосудистых рисков при СД 2 типа – это не только эффективная терапия статинами, но и соблюдение диеты, и достаточная двигательная активность, и прекращение курения. Давайте не забывать об этом и подавать хороший пример своим пациентам.



ПАЦИЕНТАМ С ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

В Москве 11 декабря 2009 года состоялось открытие «Центра гиперпаратиреоза», который будет функционировать на базе Эндокринологического научного центра.

В рамках мероприятия специалисты из разных областей медицины во главе с директором Центра, академиком РАН и РАМН, Иваном Ивановичем Дедовым, обсуждали проблему гиперпаратиреоза в России.

В ходе мероприятия было принято решение о создании в Центре гиперпаратиреоза экспертного совета, в который будут входить специалисты разного профиля: эндокринологи, кардиологи, нефрологи и педиатры. Экспертный совет будет собираться для обсуждения возможных путей решения в вопросе диагностирования гиперпаратиреоза.



ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

валидности и ранней смертности активной части населения России, средний возраст которой составляет 30-35 лет. Смертность пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, в 500 раз выше, чем у здоровых людей. Перед Центром гиперпаратиреоза стоит ряд сложных, но выполнимых задач: координация исследований и разработка протоколов клинических исследований в области лечения гиперпаратиреоза; скрининг групп риска и создание регистров больных с первичным и вторичным гиперпаратиреозом; организация и мониторинг центров гиперпаратиреоза в федеральных округах, организация диагностического и лечебного алгоритмов и стандартов по гиперпаратиреозу; участие в организации научных и образовательных конференций, симпозиумов; выпуск методических рекомендаций; содействие в расширении международных

контактов отечественных научных и клинических центров, занимающихся гиперпаратиреозом. В работе Центра гиперпаратиреоза будут использованы самые последние достижения науки и техники, новые методики, которые нацелены на создание оптимального плана диагностики и лечения. Все это позволит своевременно помещать больного в специализированное отделение для проведения адекватного лечения. 



И.И. Дедов, академик РАН и РАМН, директор Эндокринологического научного центра

В настоящее время диагностика и лечение гиперпаратиреоза – одна из самых актуальных проблем здравоохранения как в Российской Федерации, так и за ее пределами. В развитых странах, в том числе и в России, гиперпаратиреоз по распространенности уступает лишь сахарному диабету и патологии щитовидной железы.

Современный лечебно-диагностический и научно-исследовательский Центр гиперпаратиреоза будет осуществлять свою деятельность в области фундаментальных и клинических инноваций в медицине. Главная цель работы центра заключается в профилактике ин-



ПОМОГУТ В НОВОМ ЦЕНТРЕ

ПРОБЛЕМА ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В РОССИИ



Л.Я. Рожинская, д.м.н., профессор,
Эндокринологический научный центр

Как ни странно, в России до недавнего времени считалось, что гиперпаратиреоз встречается очень редко. Данная точка зрения появилась, потому что пациенты не консультируются у врачей по вопросам диагностики и лечения гиперпаратиреоза. Кроме того, во многих медицинских учреждениях нет возможности исследовать уровень паратгормона. Проблема диагностирования и сложность заболевания заключается в

том, что достаточно часто гиперпаратиреоз протекает незаметно для пациента и обнаруживается случайно. Первые клинические проявления болезни – это слабость в мышцах, быстрая утомляемость при физической нагрузке, расшатывание и выпадение зубов и волос, рассеянные боли в мелких костях рук и особенно ног. При длительном течении болезни кожа больного приобретает землисто-серый оттенок. Из-за изменений в костном скелете больной может стать ниже ростом. Часто происходят переломы костей и позвоночника при обычных движениях и даже в постели. Больные жалуются на тошноту, рвоту, боли в желудке.

США и страны Западной Европы решили проблему выявления первичного гиперпаратиреоза еще в 70-х годах прошлого века, когда было введено обязательное скрининговое определение уровня кальция в крови всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью. В России такой скрининг не проводился.

Но не только ситуация с отсутствием диагностики заставляет задуматься о проблеме. Важно также улучшать качество жизни

больных такими тяжелейшими заболеваниями, как почечная недостаточность. Как известно, гиперпаратиреоз является одним из наиболее частых осложнений хронической почечной недостаточности более чем у 50% пациентов находящихся на диализе. 30% пациентов с клинически выраженным гиперпаратиреозом страдают рецидивирующими язвами. Кроме того, в группе риска находятся пациенты с остеопорозом и остеопатией, проксимальной миопатией.

Получается, что достаточно широкий круг специалистов должен знать об этом заболевании и направлять пациентов на обследование.

В настоящий момент врачи сталкиваются с несколькими проблемами в диагностике гиперпаратиреоза: отсутствие статистики по данному заболеванию, позднее выявление гиперпаратиреоза, множество неоправданных хирургических вмешательств.

Таким образом, возникла острая необходимость в информировании врачей о проблемах гиперпаратиреоза, в организации обучения специалистов в данной области. 

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ПУТИ РЕШЕНИЯ В НЕФРОЛОГИИ

Хронической болезнью почек страдают 10-12% населения России. Из-за не внимания к данному заболеванию оно прогрессирует, что ведет к утрате органа, человек вынужден находиться на диализе. За границей диализные пациенты живут еще 30-40 лет и не чувствуют себя больными, занимаются спортом, придерживаются активной жизненной позиции. К сожалению, в нашей стране ситуация прямо противоположная.

В 2008 г. было проведено исследование, в котором приняли участие 1600 пациентов (на тот момент это была 10-я часть российской диализной популяции). Обобщив результаты исследования, мы выявили, что практически у половины больных на диализе диагностируется вторичный гиперпаратиреоз. Сопоставив данные исследования со статистикой заболеваемости гиперпаратиреозом в США, был сделан вывод, что в нашей стране распространенность данного за-



В.Ю. Шило, к.м.н., главный врач
Московского центра диализа Городской
клинической больницы № 20

болевания высокая. Гиперпаратиреоз приводит к инвалидизирующим осложнениям: инфаркты миокарда, инсульты, недостаточность кровообращения, переломы. Основными этапами своевременной профилактики и лечения гиперпара-

тиреоза являются: коррекция нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза (гипофосфатная диета, фосфат-связывающие вещества, повышение эффективности диализа); терапия препаратами витамина D и его активными метаболитами, кальцимитетикой; паратиреоидэктомия.

Мировая медицинская наука в области современных биотехнологий доказывает, что современная терапия позволяет полностью избавить пациента от гиперпаратиреоза и его осложнений.

Учитывая, что лечение осложнений гиперпаратиреоза на одного пациента в год обходится государству в несколько миллионов рублей, стенокардия более 400000 рублей, инфаркт миокарда более 300000 рублей, перелом шейки бедра порядка 269000 рублей, использование инновационных технологий в работе «Центра Гиперпаратиреоза» позволит сократить затраты на лечение одного пациента в 3-4 раза. 



Мария Ефимовна, в чем особенность ярославской системы помощи больным сахарным диабетом?

Ярославское здравоохранение с 1996 года одновременно с Федеральным центром приняло на себя обязательства 100-процентного лекарственного обеспечения лиц, страдающих сахарным диабетом. За последние 15 лет в области создана четкая система регистрации заболевших сахарным диабетом в рамках Государственного Регистра и, как следствие, налажено полное обеспечение базовой медикаментозной терапией больных, страдающих сахарным диабетом, за счет средств регионального и федерального бюджетов. В 2008 году только из средств областного бюджета в рамках подпрограммы «Сахарный диабет», которая входит в областную целевую программу «Предупреждение, лечение заболеваний социального характера и модернизация материально-технических ресурсов государственных учреждений здравоохранения», на лекарственное лечение диабетиков было направлено 73 млн 100000 рублей. Основной объем средств – 36 млн рублей – был направлен на обеспечение больных высокоочищенными инсулинами и аналогами инсулина. На обеспечение пациентов сахароснижающими таблетированными препаратами было затрачено 19 млн 300000 рублей. Услуги по получению, хранению, передаче в аптечные

Мария Яновская:

Два года назад ведущие эндокринологи России прогнозировали, что заболеваемость сахарным диабетом в Ярославской области в 2010 году возрастет на 30%. О том, какие задачи в связи с данным прогнозом стоят перед эндокринологической службой региона, с главным эндокринологом Ярославской области, заслуженным врачом РФ, кандидатом медицинских наук, заведующей Эндокринологическим центром Ярославской областной клинической больницы Марией Ефимовной Яновской беседовала региональный корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Наталья Лихаднева.

учреждения и отпуску сахароснижающих препаратов и средств введения и контроля обошлись бюджету в 9 млн 600000 рублей. В рамках этой подпрограммы выделяются средства также и на материально-техническое обеспечение подразделений эндокринологической службы. Выполнение мероприятий по подпрограмме «Сахарный диабет» позволит нам уменьшить долю осложнений при сахарном диабете с 35 до 31%, снизить показатель смертности от сахарного диабета на 10000 населения с 0,63 до 0,53 случая, а первичный выход взрослого населения на инвалидность по сахарному диабету с 5,7 до 5,2 случая в расчете на 10000 населения. В нашем регионе налажено плодотворное сотрудничество с ярославским отделением общественной организации российского Детского фонда. Он обеспечивает всех детей и подростков региона, заболевших сахарным диабетом, глюкометрами для экспресс-диагностики глюкозы крови в домашних условиях. Также совместно с Департаментом здравоохранения Правительства области ежемесячно приобретает более 100 тест-полосок для каждого ребенка. Детей и подростков, страдающих этим заболеванием, в регионе около 250. Непосредственно медицинская помощь оказывается районными эндокринологами, стационарными отделениями Ярославской областной клинической больницы (ЯОКБ) и дорожной клинической больницы. В нашей области функционируют 2 кабинета «Диабетической стопы», в который могут обратиться пациенты с осложнениями сахарного диабета.

Какой уровень заболеваемости сахарным диабетом в Ярославской области?

На 1 января 2009 года таких больных в нашем регионе зафиксировано свыше 29000 человек. Рост заболеваемости сахарным диабетом, к сожалению, – это общемировая тенденция. Малоактивный образ жизни, нежелание ходить пешком, частое использование общественного и личного транспорта. Прибавьте к этому нерациональное питание: замороженные готовые продукты, пища с большим содержанием рафинированных углеводов и жиров, так называемый фастфуд, газированные напитки. Кроме того, к факторам риска следует отнести стрессы, которые в наше время зачастую становятся хроническими.

В Ярославской области отмечается рост йоддефицитных заболеваний. Какие меры принимаются эндокринологической службой региона?

Действительно, наша область относится к регионам с природным йодным дефицитом. Поэтому проблемы, связанные с патологией щитовидной железы, весьма актуальны. У каждого третьего жителя Ярославской области существуют изменения в функции щитовидной железы, а более выраженные проблемы, требующие лечения, имеют свыше 33000 человек. Основные заболевания щитовидной железы – диффузный и узловой зоб. Дефицит йода является фактором риска таких тяжелых поражений, как рак щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит. В областном Эндокринологическом центре (ЯОКБ) ежегодно

«Мы помогаем ярославцам полноценно жить с диабетом»

обследуется более 3000 ярославцев с различными заболеваниями щитовидной железы. Мы используем самые современные диагностические методы: ультразвуковое и радиоизотопные исследования, пункционную биопсию, исследование гормонов крови. В центре малоинвазивной хирургии Дорожной клинической больницы внедрены методы склерозирования и лучевой абляции узлов щитовидной железы. Они позволяют своевременно поставить диагноз и подобрать правильное лечение нашим пациентам. Но кроме эффективного лечения должна быть и массовая профилактика йоддефицитных заболеваний. Потому что далеко не все употребляют в пищу поваренную йодированную соль, хотя она продается буквально в каждом продуктовом магазине. Следовало бы также добавлять йод в хлеб и молоко, как наиболее распространенные продукты питания. Йодированный хлеб уже появляется на прилавках магазинов. Кроме того, не помешает групповая профилактика препаратами йода под контролем специалистов в группах наибольшего риска: дети, подростки, беременные и кормящие женщины. Можно использовать зарегистрированные лекарственные средства препаратов йода. Таким образом, массовая профилактика заболеваний функции щитовидной железы позволит нам вырастить умное и здоровое поколение.

Мария Ефимовна, расскажите, пожалуйста, о выявляемости больных с эндокринными патологиями.

С 2006 года, когда начала действовать Федеральная программа по диспансеризации, мы отметили рост выявляемости по эндокринным патологиям, в частности заболеваний щитовидной железы. Кроме того, существуют большие по первичной обращаемости, потому как большая часть пациентов проходит через терапевтов. Профилактическое обследование патологии щитовидной

железы у здоровых лиц приобретает в нашем регионе актуальное значение в связи с высокой заболеваемостью эндемическим зобом. Ранняя диагностика и лечение диффузных и аутоиммунных форм зоба позволяет сократить риск злокачественного перерождения, особенно у женщин детородного возраста. Исследование гормонов крови, отражающее функциональное состояние щитовидной железы, надпочечников, гипофиза и половых желез, играет важную роль в подборе гормональной терапии при тиреотоксикозе, гипотиреозе, надпочечниковой недостаточности, климактерических расстройствах. Всего в регионе зарегистрировано свыше 75000 человек с заболеваниями эндокринной системы, в том числе 9500 пациентов, страдающих ожирением. Заболеваемость эндокринной патологией в Ярославской области в рамках средних показателей по России.

Мария Ефимовна, какие функции выполняет Эндокринологический центр Ярославской области?

Эндокринологический центр является лечебно-диагностическим и учебным подразделением Ярославской областной клинической больницы. Его основная задача – диагностика начальных стадий заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, нарушений менструального цикла, сахарного диабета, а также их лечение и профилактика осложнений. Эндокринологический центр начал работать в 1997 году, и я, как заведующая, занималась его организацией. В структуру центра входят: амбулаторный прием врачей эндокринологов, диабетолога, хирурга-подиатра, кабинет «Диабетическая стопа», обучающие школы для больных сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы, а также эндокринологическое отделение, развернутое на 30 коек. Наши сотрудники прошли подготовку в специализированных эндокринологических центрах Москвы и Санкт-

Петербурга.

Особенностью нашего центра является полное комплексное обследование пациентов. Оно включает в себя осмотр, ультразвуковое обследование щитовидной железы и надпочечников, сцинтиграфию щитовидной железы, исследование углеводного обмена (определение глюкозы крови натощак и в течение суток методом экспресс-диагностики, определение гликозилированного гемоглобина), компьютерную томографию гипофиза, надпочечников и поджелудочной железы, ядерно-магнитное резонансное обследование, пункционную биопсию, гормональное обследование. Концентрация в одних руках всех звеньев диагностической цепочки значительно снижает риск ошибок, позволяет избавить пациентов от длительных хождений по различным лечебным учреждениям и специалистам в «поисках» диагноза. Такая организация работы, принятая во всем мире, позволяет нам правильно поставить диагноз в 98% случаев. Очередь на плановую госпитализацию в стационар Эндокринологического центра составляет не более 2 недель. Стационарное лечение в эндокринологическом отделении центра позволяет в короткие сроки проводить предоперационную подготовку при заболеваниях щитовидной железы, коррекцию сахароснижающей терапии (инсулинотерапии) при сахарном диабете. Мы стараемся лечить и компенсировать наших пациентов на амбулаторном этапе.

Все ли исследования в Эндокринологическом центре ярославцы проходят бесплатно?

Разумеется, все необходимые для диагноза исследования и анализы, входящие в стандарт, проводятся больным бесплатно. Иначе это противоречит конституционному праву граждан на бесплатную медицинскую помощь. Бывают пациенты, которые настаивают на дополнительном об-





Коллектив эндокринологического Центра Ярославской областной клинической больницы

следовании, в этом случае они могут обратиться в частные медицинские лаборатории. Хотя я считаю, что государственная система здравоохранения в состоянии обеспечить лечебно-диагностическую помощь в полном объеме.

Мария Ефимовна, как Вы считаете: достаточно ли населению Ярославской области 2 кабинетов «Диабетической стопы»?

Пока мы справляемся. Один кабинет, как я уже сказала, работает в Эндокринологическом центре ЯОКБ, второй – на базе дорожной клинической больницы. Поздние осложнения диабета – ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, полинейропатия – являются главной причиной инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Все эти осложнения очень важно диагностировать вовремя. Не стоит забывать, что, например, 50% всех ампутаций нижних конечностей является следствием сахарного диабета. Хирургами-подиатрами проводятся ранняя диагностика и лечение диабетической полинейропатии и ангиопатии нижних конечностей с использованием методик определения болевой, тактильной и вибрационной чувствительности, а также с помощью современных перевязочных материалов в лечении трофических язв.

Пациенты с сахарным диабетом постоянно нуждаются в дорогостоящих препаратах. Справляется ли ДЛО с обеспечением льготных лекарственных средств?

По программе дополнительного льготного обеспечения мы получаем

инсулин и таблетированные препараты. Также закупаем инсулиновые шприцы, иглы к инсулиновым инъекторам и тест-полоски детям и подросткам с тяжелыми формами диабета. С обеспечением необходимыми лекарствами, а также изданием медицинского назначения проблем у нас нет.

Используете ли вы в медикаментозной терапии импортозамещающие препараты?

Стоит заметить, что недавно мы начали применять инсулины отечественного производства. Все остальные препараты мы стараемся заменять на препараты российского производства, если аналог действительно качественный и эффективный. Отечественные лекарства не хуже импортных. Однако имеется группа препаратов, отечественных аналогов которым нет. Поскольку наши пациенты не могут без них обходиться, то приходится пользоваться лекарственными средствами зарубежных производителей.

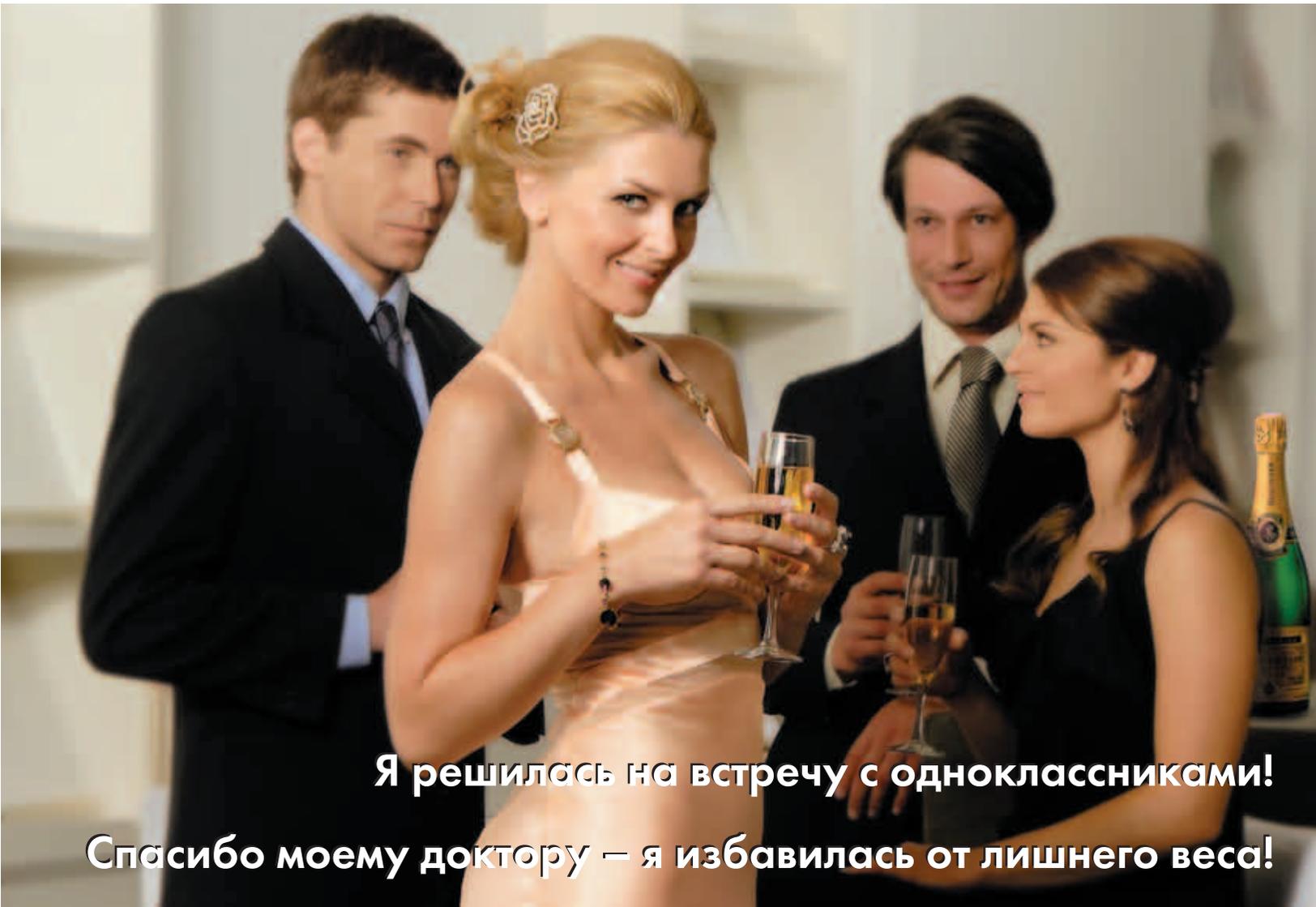
Мария Ефимовна, как Вы считаете: может ли больной сахарным диабетом стать социально-адаптированным, полноценным членом общества?

Сахарный диабет не должен являться заболеванием, которое приводит к инвалидности. Диабет – это определенный образ жизни, к которому нужно приспособиться. Человек с данным заболеванием должен чувствовать себя полноценным членом общества. Врачи Ярославской области со своей стороны всеми силами помогают нашим пациентам в этом. Все больные, которые лежат в стационаре Эндокринологического центра ЯОКБ, в обязательном порядке проходят обучение в «Школе для больных сахарным диабетом». Здесь в течение 5-дневного курса пациенты обучаются принципам самоконтроля заболевания по современным методикам, разработанным Международной программой «Диабет» и диабетическими центрами Всемирной Организации Здравоохранения. Занятия ведут врачи-эндокринологи и диabetологи. Слушатели школ узнают много полезной и необходимой информации о своем заболевании,

новых лекарственных препаратах. Научить правильному образу жизни и способу самому регулировать свое заболевание – вот основная цель нашей работы в «Школе диабета». В областном эндокринологическом центре ежегодно обучение проходят свыше 250 человек. В Ярославле также есть подобные школы для амбулаторных больных на базе Клинической больницы №9, Дорожной клинической больницы и на базе детского эндокринологического отделения. В области есть школы для больных сахарным диабетом в Рыбинске, Переславле, Тутаеве, Гаврилов-Яме. Врачи-эндокринологи есть практически во всех районах нашего региона. Именно они осуществляют там прием больных и ведут эти школы. Как показывает практика, только своевременная коррекция лечения врачом-эндокринологом, самоконтроль заболевания и обучение больных в «Школах диабета» позволяют предупредить и отодвинуть на несколько лет развитие этого грозного заболевания и инвалидизирующего осложнения.

Мария Ефимовна, каким образом повышают свою квалификацию врачи-эндокринологи?

Все наши 39 врачей-эндокринологов активно занимаются самообразованием. В регионе профессиональная подготовка медицинского персонала осуществляется Ярославской медицинской академией, факультетом последипломного образования, где читается курс эндокринологии. Здесь проводится первичная специализация и усовершенствование врачей-эндокринологов. Специализацию наши врачи также проходят на базе ведущих вузов Москвы и Санкт-Петербурга. Кроме того, департамент здравоохранения Ярославской области по своему плану проводит образовательные программы для эндокринологов и терапевтов, чтобы научить их правильным подходам к диагностике и лечению эндокринных заболеваний. В регионе создан постоянно действующий образовательный семинар для врачей терапевтического профиля. Занятия проводятся еженедельно на базе Молодежной поликлиники. 



**Я решилась на встречу с одноклассниками!
Спасибо моему доктору – я избавилась от лишнего веса!**



Ксеникал

Специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз

- Эффективно уменьшает массу тела и препятствует ее повторной прибавке^{1,2}
- Улучшает контроль АД, показатели липидного и углеводного обмена, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений вдвое^{4,5}
- Замедляет развитие и прогрессирование СД 2 типа у лиц с ожирением³, уменьшает потребность в пероральных сахароснижающих препаратах^{4,5}
- Безопасность подтверждена более чем в 100 клинических исследованиях с участием более 30000 пациентов⁶
- Зарегистрирован и используется более чем в 149 странах мира⁷
- Опыт применения более чем у 29 млн пациентов во всем мире⁷



ВРЕМЯ ХУДЕТЬ!

Горячая линия

8 495 788 55 66

(Москва, звонок бесплатный)

8 800 200 55 66

(Россия, звонок бесплатный)

www.slim.ru

Рег.уд. П №014903/01 - 2003 от 30.06.2003

1. Obesity Reviews 2004; 5:51-68
 2. Drugs 2004; 64(24):2845-2864
 3. Diabetes Care 2004; 27(1):155-161
 4. Obesity and Metabolism, 2005; 7:21-27
 5. Curr Med Res Opin 2004; 20(9):1393-1401
 6. Obesity Reviews 2005; 6(s1):46-196
 7. Press-release F. Hoffmann - La Roche Ltd., ECO 2007

ЗАО "Рош-Москва"
 Официальный дистрибьютор
 «Ф. Хоффманн - Ла 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

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^{1,2,4}
- Снижение риска гипогликемий^{1,2,3,4}
- Отсутствие нежелательного увеличения массы тела^{1,2,3,4}
- Долгосрочный баланс эффективности и безопасности⁵

Ссылки: 1. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja 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, офис 11
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8 800 3333 706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com



жить, побеждая диабет!®

НовоРапид®
(инсулин аспарт)

Левемир®
(инсулин детемир)