

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 5

2010

эндокринология

Тема номера:

**Оптимизация терапии
сахарного диабета типа 2**

Возможности и преимущества
вилдаглиптина в комбинированной
сахароснижающей терапии

Подходы к лечению
диабетических нейропатий

Форум

Саммит организаций
по остеопорозу стран
Восточной Европы
и Центральной Азии

КАЖДЫЙ ДЕНЬ – ЭТО ВАШ ДЕНЬ!



**НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ
ГЛИКИРОВАННОГО
ГЕМОГЛОБИНА
В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

НИЖЕ 7%

**СДЕЛАЙТЕ АНАЛИЗ КРОВИ НА ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН (HbA1c)
И УЗНАЙТЕ, ЧТО ВЫ МОЖЕТЕ СЕБЕ ПОЗВОЛИТЬ**

Уважаемые коллеги!

Перед вами новый облик медицинского журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии». Мы планируем развивать известное научное издание, которое уже завоевало читательское признание врачебной аудитории.

Вот уже 5 лет журнал издается под научной редакцией выдающегося врача Российской Федерации, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета А. М. Мкртумяна. Благодаря нашему изданию эндокринологи получают полезную информацию и практические рекомендации, необходимые для их непрерывного профессионального развития.

В 2011 году на страницах номеров журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» будут опубликованы интервью с лидерами научных школ и действующих профессиональных ассоциаций. Читатели смогут ознакомиться с оригинальными клиническими разборами, дайджестами и case study международных научных школ и симпозиумов, освещением важнейших тенденций, обсуждаемых на мировых конгрессах, оперативной информацией о действующих и перспективных разработках лекарственных средств, экспертными мнениями ведущих лидеров мнений по вопросам рациональной фармакотерапии. В нашем издании появятся переводные материалы с ведущих международных форумов, круглые столы, материалы телеконференций и научных школ. В следующем году корреспонденты журнала будут аккредитованы и примут участие в международном диабетическом симпозиуме, который пройдет в Нидерландах, в международном диабетическом конгрессе, который состоится в Арабских Эмиратах, в международном конгрессе по вспомогательным репродуктивным технологиям и репродуктивной эндокринологии в Канаде, в международном симпозиуме по диабету и беременности в Австрии.



С 2005 года в нашем издании были опубликованы статьи и результаты клинических исследований следующих ведущих специалистов России: А. С. Аметова, Е. Н. Андреевой, Г. П. Арутюнова, М. Б. Анциферова, Е. В. Бирюковой, И. А. Бондарь, М. А. Бутровой, Г. Р. Галстян, М. А. Геворкян, И. В. Гурьевой, И. Ю. Демидовой, Л. К. Дзерановой, С. В. Догадина, В. М. Ермоленко, О. Б. Еришовой, В. С. Задионченко, А. В. Зилова, Е. Г. Зоткина, С. Ю. Калининченко, Ж. Д. Кобалавы, О. Б. Лесняк, А. М. Лилы, М. Н. Мамедова, Т. М. Миленькой, Т. В. Моруговой, В. Б. Мычки, О. Д. Остроумовой, Н. А. Петуниной, Ю. Д. Пушкаря, Л. Я. Рожинской, А. С. Сегал, В. П. Сметник, О. Б. Смирновой, И. А. Строкова, В. А. Терещенко, В. В. Токмакова, Н. В. Торонцовой, Ю. Ш. Халимова, М. В. Шестаковой.

Регулярно будут выходить спецвыпуски журнала: «Детская эндокринология», «Сахарный диабет», «Тиреоидология», «Остеопороз». В 2011 году планируется выпуск российско-болгарского издания по эндокринологии на болгарском языке и российско-украинского – на украинском языке.

Мы не забываем о проблемах регионов, деятельности эндокринологических служб, новых стандартах лечения. Как и раньше, в журнале можно будет прочитать интервью с главными и ведущими специалистами городов и областей всей России.

Пропагандируя концепцию непрерывного образования врачей и активно участвуя в ней, Группа Компаний «Медфорум» наряду с выпуском медицинских журналов продолжает активное формирование образовательного пространства в рамках проведения бесплатных конференций, научных школ, телемостов в более чем 20 городах России по разным направлениям медицины. Журнал примет участие во всех значимых эндокринологических мероприятиях в регионах нашей страны и будет выступать соорганизатором новых мероприятий. Поэтому мы по праву считаем наш журнал и проводимые совместно с другими участниками рынка конференции высоко профессиональным инструментом очного и дистанционного образования врачей России.

Всем вам света, мудрости, радости, уверенности и силы знания в вашей ежедневной работе!
Успехов и профессионального роста с Группой Компаний «Медфорум»!

Александр Синичкин,
генеральный директор ГК «Медфорум»

Группа компаний «Медфорум»



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

В рамках национального проекта «Здоровье» группой компаний «Медфорум» совместно с министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами России создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.

К сфере реализации данного проекта относятся организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России, и издание серии журналов для практикующих врачей «Эффективная фармакотерапия», «Вестник семейной медицины», «Аптечный бизнес».

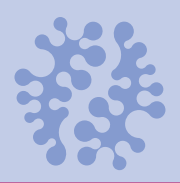
Линия журналов «Эффективная фармакотерапия» выходит с 2005 года по следующим направлениям:

- урология,
- эндокринология,
- акушерство и гинекология,
- неврология и психиатрия,
- кардиология и ангиология,
- педиатрия,
- онкология, гематология и радиология,
- гастроэнтерология,
- дерматовенерология,
- пульмонология и оториноларингология.

Тиражи от 12 тыс. до 20 тыс. экземпляров.

Бесплатное распространение на всех ведущих медицинских мероприятиях, по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, прямая адресная рассылка лечащим врачам по всей стране.

Группа компаний
«Медфорум»
+ 7 (495) 234-07-34



Содержание

Директор издательского дома

А. Синичкин

(e-mail: sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта

Г. Манукян

(e-mail: pharmprojekt@yandex.ru)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.М. Мкртумян,

научный редактор журнала

(Москва)

М.Б. Анциферов (Москва)

И.А. Бондарь (Новосибирск)

Г. Р. Галстян (Москва)

С.В. Догадин (Красноярск)

В.С. Задионченко (Москва)

О.М. Лесняк (Екатеринбург)

Е.Л. Насонов (Москва)

А.А. Нелаева (Тюмень)

В.А. Петеркова (Москва)

Н.А. Петунина (Москва)

О.М. Смирнова (Москва)

В.П. Сметник (Москва)

В.А. Терещенко (Москва)

М.В. Шестакова (Москва)

Ю.Ш. Халимов

(Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

выпускающий редактор

Я. Соловьева

арт-директор

Е. Гуров

дизайнер

А. Валевич

корректор

В. Монакова

набор

Е. Виноградова

подписка и распространение

Т. Кудрешова

(e-mail: podpiska@webmed.ru)

НАШ АДРЕС:

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.

Новости

4

Тема номера

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Д. Примак, С. Елизарова. Новые средства для лечения сахарного диабета типа 2: миметики инкретина и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) Что выбрать?

6

Комбинированная сахароснижающая терапия

Т.И. Романцова, В.Ю. Зекецер. Возможности и преимущества вилдаглиптина в комбинированной сахароснижающей терапии

16

Оптимизация сахароснижающей терапии

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко. Глюкофаж в настоящем и будущем

22

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская. Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

32

Осложнения сахарного диабета

О.В. Воробьева. Диабетические нейропатии. Подходы к лечению

40

С.В. Подачина, Г.А. Королева. Диабетическая нейропатия. Методы лечения

46

Клиническая эффективность

А.М. Мкртумян, А.В. Андреева. Сандостатин ЛАР – эффективный и безопасный подход к терапии акромегалии

54

Л. М. Добровольская, Ю. Ш. Халимов, С.И. Попов. Современные аспекты применения десмопрессина в лечении несахарного диабета

60

Ф.М. Абдулхабирова. Гипотиреоз: принципы современной диагностики и лечения

68

Клинические исследования

В.В. Фадеев. Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина в лечении эутиреоидного зоба

74

Список литературы

84

Форум. Конференции. Выставки. Семинары

Саммит организаций по остеопорозу стран Восточной Европы и Центральной Азии

90

Опыт регионов

Татьяна Маркова. «Эндокринологическая служба Чувашии постоянно совершенствуется»

94



Грудное вскармливание снижает риск развития диабета у матери



Группа специалистов под руководством Элеанор Сворц из Университета Питтсбурга (США) собрала данные о 2233 американках в возрасте от 40 до 78 лет, 1828 из которых имели детей. Более половины (56%) рожавших участниц исследования кормили ребенка грудью не менее месяца. По данным исследования, сахарный диабет второго типа развился у 27% не кормивших грудью женщин. Риск развития заболевания у них почти вдвое превышал аналогичный показатель среди нерожав-

ших участниц исследования или женщин, кормивших детей грудью. Риск развития диабета у женщин, в течение 1-3 месяцев кормивших ребенка только грудью, был в полтора раза ниже, чем у матерей, чьи дети никогда не находились только на грудном вскармливании.

Авторы исследования отметили, что соотношение показателей риска развития сахарного диабета типа 2 у участниц исследования не изменилось после учета дополнительных факторов, в том числе возраста и массы тела женщин, употребления алкоголя и табака, а также наличия близких родственников, страдавших диабетом.

Источник: Medportal.ru

Уровень тестостерона зависит от места жительства

Как показало недавнее исследование, уровень тестостерона у пожилых мужчин зависит как от этнической принадлежности, так и от места жительства, что ставит под сомнение критерии «мужской менопаузы».

Каждый год американские врачи выписывают более миллиона рецептов на препараты тестостерона, и большую часть из них – пациентам среднего и старшего возраста с пониженным либидо и депрессией, вызванными, по-видимому, снижением уровня тестостерона. Но согласия между специалистами относительно того,

что значат эти симптомы (так называемая «мужская менопауза»), нет. Или, иными словами – когда уровень тестостерона следует считать действительно низким?

В ходе исследования ученые измеряли уровни половых гормонов у 5000 пожилых мужчин из 5 разных стран. Выяснилось, что средние уровни тестостерона отличались на 18%; причем низкие уровни отмечены у 6% белых американцев, что вдвое больше, чем у мужчин из Гонконга и Японии.

Низкий уровень тестостерона (гипогонадизм) связывают с эректильной дисфункцией и снижением либидо.

Причины различий уровня тестостерона у жителей разных стран и регионов остаются неясными. Предположительно, свою роль играют питание, особенности химического состава воды, воздуха и социальное положение, так как у азиатов, живущих в США, уровень тестостерона того же порядка, что у американцев.

По мнению скептиков, признаки сниженного тестостерона – это просто признаки старения. Но с другой стороны, этническая принадлежность влияет не только на уровень тестостерона. Так, у чернокожих мужчин, живущих в США и Тобаго, был повышен уровень женского полового гормона эстрадиола. «Эти результаты могут иметь важное клиническое значение», – отмечают авторы исследования.

Источник: Abbottgrowth.ru

Разработан новый способ измерения уровня глюкозы в крови



Специальную татуировку для диабетиков с помощью нанотехнологий создала группа специалистов Массачусетского технологического института (США) под руководством Майкла Страно.

Ученые создали сенсор на основе углеродных нанотрубок, покрытых полимером, который флуоресцирует при наличии молекул глюкозы в исследуемой среде. По словам исследователей, физиологический раствор с такими сенсорами можно наносить под кожу диабетикам в виде татуировки.

Интенсивность флуоресценции такой татуировки соответствует концентрации глюкозы в крови больного. Исследователи также разработали небольшое, похожее на наручные часы устройство, которое облучает сенсоры длинноволновым инфракрасным светом и определяет интенсивность свечения сенсоров.

Один из разработчиков, Пол Бэроун отметил, что в отличие от некоторых флуоресцирующих веществ углеродные нанотрубки не разрушаются под воздействием света. Благодаря этому сенсорную татуировку для измерения сахара крови можно использовать непрерывно в течение длительного времени.

Источник: Medportal.ru



Узнав, как дефектный белок приводит к развитию диабета типа 2, можно исправить его и избежать развития болезни, уверены ученые из Университета Лидса (Великобритания). Они выяснили, что наличие амилоидного белка способно запустить цепную реакцию, которая разрушит жизненно важные клетки, вырабатывающие инсулин. Исследователи под руководством доктора Эрика Хьюитта надеются повлиять на этот процесс.

Инсулин производится в β -клетках в поджелудочной железе. Некоторое время назад ученые заметили отложения амилоидного белка в тканях поджелудочной у людей, болеющих диабетом типа 2. Тогда исследователи подумали, что амилоид, возможно, отравляет клетки напрямую. Однако последнее исследование подкорректировало данную версию.

Американские ученые изучили данные о 28000 женщин, находящихся в постменопаузе. Наблюдение за участницами исследования – жительницами штата Айова – велось в течение 11 лет.

Ученые выяснили, что 14000 женщин выпивали от одной до трех чашек кофе ежедневно, 2875 женщин – более 6 чашек кофе, 5554 женщины – 4-5 чашек кофе, 6159 участниц выпивали менее одной чашки или вовсе не употребляли бодрящий напиток.

В течение 11 лет у 1418 женщин развился сахарный диабет типа 2. Это заболевание, связанное со снижением чувствительности клеток организма к гормону инсулину, носит наследственный характер и, как правило, развивается в зрелом возрасте.

К таким выводам пришла группа ученых под руководством Джошуа Бакхольца из Университета Вандербилта (США). В своем исследовании ученые опирались на установку, что различия в проявляемой разными людьми импульсивности связаны с работой гормона дофамина в мозге. Данный гормон является нейромедиатором, заставляя нейроны активизироваться и передавать электрические импульсы. Исследователи решили проверить это предположение на 32 добровольцах. Все они были абсолютно здоровы психически и физически. Каждый участник эксперимента выполнял тест на склонность к импульсивному поведению по шкале импульсивности Барратта. При этом участники принимали небольшое количество стимулятора – декстроамфетамина. Далее ученые с помощью томографа отслеживали количество вырабатываемого мозгом дофамина в от-

Диабет типа 2 вызывается амилоидным белком

Оказалось, тип иммунных клеток под названием макрофаги, в нормальном состоянии избавляющих клетки от остаточных и инородных веществ, при поглощении амилоида реагирует ненормально. Это запускает активность в других клетках под названием «злые макрофаги», которые в ответ на это высвобождают белки, приводящие к воспалению. Далее воспаление разрушает жизненно важные клетки, а способность вырабатывать инсулин падает.

Источник: Medicine.newsru.com



Кофе защищает от развития сахарного диабета

Выяснилось, что женщины, ежедневно выпивавшие более 6 чашек кофе (с кофеином или без) на 22% реже заболели диабетом, чем те, кто вовсе не употреблял кофе. При потреблении 6 и более чашек кофе, не содержащего кофеина, этот показатель становился еще выше: риск сахарного диабета уменьшался на 33%.

Таким образом, защитное действие напитка не связано с кофеином, а зависит от других его компонентов, сообще-

ли исследователи. В состав кофейного зерна входит множество минералов и других веществ растительного происхождения – и к настоящему моменту не ясно, какой именно компонент ответствен за благоприятный эффект и каков механизм его защитного действия. По одной из версий, это вещество может защищать поджелудочную железу от действия неблагоприятных внешних факторов.

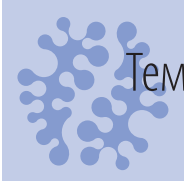
Источник: e-news.com.ua

За импульсивностью стоит избыточное выделение гормона дофамина

вет на прием стимулятора, а также степень усваивания выделившегося гормона специальными дофаминовыми рецепторами. В итоге было показано, что склонность к импульсивному поведению прямо пропорциональна количеству вырабатываемого мозгом дофамина и обратно пропорциональна степени усваивания его дофаминовыми рецепторами D2. А повышенное выделение дофамина в головном мозге участников эксперимента сопровождалось с их стороны желанием повторить эксперимент и получить новую порцию стимулятора.

Источник: Medicine.newsru.com





Новые средства для лечения сахарного диабета типа 2: миметики инкретина и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Что выбрать?

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Д. Примак, С. Елизарова

Появление миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 в клинической практике открывает уникальные возможности патофизиологически обоснованной терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. В данном обзоре представлена сравнительная характеристика новых классов противодиабетических препаратов, действие которых основано на эффектах инкретинов, обобщены результаты клинических исследований их эффективности и безопасности, приведены наиболее интересные новые данные, позволяющие врачам проводить обоснованный и рациональный выбор терапии в каждой конкретной клинической ситуации.

Введение

С 70-х гг. XX века в мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД) типа 2, темпы которого в настоящее время не только не имеют тенденции к снижению, но, напротив, продолжают экспоненциально увеличиваться. По оценкам специалистов число случаев СД (из которых 90–95% приходится на СД типа 2) в мире за 30-летний период (2000–30 гг.) возрастет более чем вдвое и составит 366 млн [1].

Параллельно с ростом заболеваемости СД типа 2 появляются новые данные о патофизиологии данного состояния, влиянии различных терапевтических стратегий на темпы прогресси-

рования заболевания, возникновение осложнений и исходы у пациентов, разрабатываются принципиально новые сахароснижающие препараты. В результате этого во многом пересматриваются традиционные взгляды на цели и подходы к лечению пациентов с СД типа 2. Помимо достижения контроля гликемии лечение также должно быть направлено на предупреждение прогрессирования диабета за счет уменьшения инсулинорезистентности и улучшения функции β -клеток, а также коррекции других нарушений, имеющих место при данном заболевании.

В дополнение к трем ключевым дефектам (резистентность к инсулину печени и мышечной тка-

ни, недостаточность функции β -клеток), при СД типа 2 имеют место еще, как минимум, пять существенных метаболических дефектов: гиперглюкагонемия; дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте; ускоренный липолиз в жировой ткани; повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину в мозге [2]. Этот «зловещий патологический октет» (по образному выражению профессора Р. ДеФронзо) диктует необходимость применения новых патофизиологически обоснованных подходов к лечению больных СД типа 2, включающих, в частности, применение препаратов, действие которых основано на «эффектах инкретинов» [2].

Препараты для лечения СД типа 2 с действием, основанным на эффектах инкретинов

В настоящее время разрабатываются два основных класса препаратов, направленных на восстановление нарушенных эффектов инкретинов у пациентов с СД типа 2: 1) миметики инкретина, или аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и 2) пероральные ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), пролонгирующие активность эндогенного ГПП-1.



Среди миметиков инкретина наиболее изученным является эксенатид (Баета®, Эли Лилли энд Компани), применяющийся в клинической практике в США с апреля 2005 г., а в России с ноября 2006 г. Второй препарат данного класса – лираглутид, получивший разрешение на применение в США только 25 января 2010 г., в Европе применяется около года (с июля 2009 г.), а в России был зарегистрирован в текущем 2010 году. Из пероральных ингибиторов ДПП-4 наиболее изучены ситаглиптин (Янувия®, Мерк Шарп и Доум), вилдаглиптин (Галвус®, Новартис Фарма) и саксаглиптин. Ситаглиптин и вилдаглиптин зарегистрированы в РФ в октябре 2007 и в октябре 2008 г., соответственно. Официальные показания к применению зарегистрированных в РФ препаратов представлены в таблице 1 [3].

Появление миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 в клинической практике, с одной стороны, открывает новые уникальные возможности патофизиологически обоснованной терапии у пациентов с СД типа 2, но, с другой стороны, требует от врачей четкого понимания преимуществ и возможных рисков применения этих препаратов для принятия обоснованного решения в каждой конкретной клинической ситуации.

Таблица 1. Показания к применению зарегистрированных в РФ препаратов, действие которых основано на эффектах инкретина

Препарат	Показания
Эксенатид	СД типа 2 в качестве монотерапии (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями) и дополнительной терапии к метформину, производным сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производных сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона в случае недостижения адекватного гликемического контроля.
Ситаглиптин	СД типа 2: в качестве монотерапии (как дополнение к диете и физическим нагрузкам) или в составе комбинированной терапии с метформином или агонистом пролифератора пероксида тиазолидиндионом
Вилдаглиптин	СД типа 2: монотерапия (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями) и комбинированная терапия (в сочетании с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, инсулином) в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами

В российских медицинских изданиях ранее уже была представлена информация по эффективности и безопасности эксенатида, ситаглиптина и вилдаглиптина при лечении пациентов с СД типа 2 [4, 5, 6, 7], поэтому в данном обзоре основное внимание будет уделено рассмотрению наиболее интересных новых данных об этих препаратах, позволяющих определить их место в терапии. Кроме того, весьма перспективной не только с точки зрения удобства для пациентов, но и с позиций эффективности и безопасности представляется но-

вая пролонгированная лекарственная форма эксенатида для введения 1 раз в неделю, которая может появиться в клинической практике в ближайшем будущем [8].

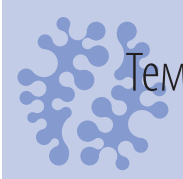
Сравнительная характеристика миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4

Как известно, большинство применяемых в практике при СД типа 2 сахароснижающих препаратов, как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях, не способны обеспечить длительное сохранение контроля

Таблица 2. Сравнительная характеристика миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4

Характерные признаки СД типа 2	Биологические эффекты противодиабетических препаратов	Миметики инкретина	Ингибиторы ДПП-4
Нарушение глюкозозависимой секреции инсулина	Усиление глюкозозависимой секреции инсулина	Да	Да
Неадекватно повышенная продукция глюкозы печенью	Торможение неадекватно повышенной продукции глюкозы печенью	Да	Да
Гиперглюкагонемия	Подавление секреции глюкагона	Да	Да
Ускоренное опорожнение желудка	Уменьшение скорости опорожнения желудка	Да	Минимальное влияние
Потребление избыточного количества пищи	Уменьшение потребления пищи	Да	Нет
Отсутствие 2-хфазного инсулинового ответа	Восстановление 2-хфазного инсулинового ответа	Да	Неизвестно
Уменьшение массы β-клеток и продукции инсулина	Увеличение массы β-клеток и улучшение функции β-клеток (по данным исследований на животных)	Да	Да
Ожирение	Снижение массы тела	Да	Нет
Фармакологические характеристики			
Путь введения		П/к	Внутрь
Основной нежелательный эффект		Тошнота	Не отмечено

Эндокринология



Среди миметиков инкретина наиболее изученным является эксенатид (Баета®, Эли Лилли энд Компани), применяющийся в клинической практике в США с апреля 2005 г., а в России с ноября 2006 г.

эндокринология

гликемии в процессе лечения, поддержание функции β -клеток и предупредить прогрессирование заболевания. Более того, применение «традиционных» сахароснижающих препаратов (особенно препаратов сульфонилмочевины – ПСМ и инсулина) чревато риском возникновения гипогликемий и увеличения массы тела пациентов [2]. Способность замедлять прогрессирование СД типа 2 при длительном лечении продемонстрирована только в долгосрочных исследованиях тиазолидиндионов и эксенатида. Для ингибиторов ДПП-4 также получены обнадеживающие данные, которые, однако, пока не подтверждены результатами долгосрочных клинических исследований этих препаратов [2]. В таблице 2 приведена краткая сравнительная характеристика миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 [9, 10].

Эффективность эксенатида и ингибиторов ДПП-4 в клинических исследованиях

Результаты основных клинических исследований эксенатида и ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД типа 2 представлены в таблицах 3 и 4, соответственно [11]. Представленные в таблицах 3 и 4 данные свидетельствуют, что как эксенатид, так и ингибиторы ДПП-4 обеспечивают снижение уровня HbA1c на 0,4–1,36% и на 0,45–1,4% соответственно. В то же время отмечаются значительные различия, касающиеся влияния эксенатида и ингибиторов ДПП-4 на массу тела пациентов. Применение эксенатида приводит к достоверному прогрессирующему снижению массы тела пациентов (на 0,8 кг

уже через 2 недели лечения [20] и до –3,1–3,6 кг при более длительной терапии [19, 22]), в то время как ингибиторы ДПП-4 не влияют на данный показатель. Аналогичные данные были получены при проведении систематических обзоров и метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) эксенатида и ингибиторов ДПП-4.

Результаты метаанализов РКИ эксенатида и ингибиторов ДПП-4

Метаанализ результатов РКИ эксенатида, опубликованный в 2007г., показал, что применение данного препарата приводит к статистически достоверному снижению показателей HbA1c в сравнении с плацебо (в среднем, на 1,01%; 95% доверительный интервал – ДИ от –1,18% до –0,84%) [36]. Применение ингибиторов ДПП-4 обеспечивает снижение HbA1c на 0,74% (95% ДИ от –0,85% до –0,62%) в сравнении с плацебо, при этом эффективность ситаглиптина и вилдаглиптина в отношении снижения HbA1c является эквивалентной (–0,74% и –0,73%, соответственно, в сравнении с плацебо) [36]. Кроме того, результаты данного метаанализа свидетельствуют, что эксенатид по эффективности не уступает инсулинам, а ингибиторы ДПП-4 обеспечивают меньшее снижение уровня HbA1c, чем исследованные препараты сравнения (глипизид, розиглитазон, пиоглитазон и метформин) [36].

Результаты метаанализа также подтвердили, что эксенатид вызывает статистически достоверное прогрессирующее снижение массы тела пациентов с СД типа 2, при этом наиболее значительные различия отмечены при сравнении эксенатида с инсулином (в среднем –4,76 кг, 95% ДИ от –6,03 до –3,49 кг) [36]. Для ингибиторов ДПП-4 отмечено статистически достоверное, но клинически не значимое увеличение массы тела на 0,48 кг (95% ДИ от 0,30 до 0,66 кг) в сравнении с плацебо [36].

В Кокрейновском систематическом обзоре, посвященном при-

менению ингибиторов ДПП-4 при СД типа 2, были проанализированы 11 РКИ ситаглиптина и 14 РКИ вилдаглиптина, включавшие 6743 и 6121 пациентов, получавших указанные препараты соответственно [37]. В результате оказалось, что терапия ситаглиптином или вилдаглиптином обеспечивает снижение HbA1c в сравнении с плацебо на 0,7% и 0,6%, соответственно, и не имеет преимуществ по данному показателю перед другими сахароснижающими препаратами [37].

Результаты долгосрочных клинических исследований эксенатида

Значительный интерес представляют результаты долгосрочных клинических исследований эксенатида, в которых терапия препаратом и наблюдение за пациентами продолжалось до 3,5 лет [38].

Длительная терапия эксенатидом обеспечивает стойкое клинически значимое улучшение контроля гликемии и прогрессирующее снижение массы тела (не зависящее от возраста пациентов [38]), а также оказывает благоприятный эффект на факторы сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, артериальная гипертензия), имеющие место у большинства больных СД типа 2. Кроме того, лечение эксенатидом может способствовать уменьшению проявлений неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с СД типа 2 [5].

В когорте пациентов ($n = 217$), продолжавших терапию эксенатидом на протяжении 3 лет, отмечено стойкое сохранение достигнутых уровней контроля гликемии со снижением HbA1c – на 1% от исходного уровня ($p < 0,0001$), при этом значения HbA1c $< 7\%$ удалось добиться у 46% пациентов, а уровня $< 6,5\%$ – у 30% больных [38]. В данной группе пациентов отмечено также постепенное снижение массы тела, достигшее – $5,3 \pm 0,4$ кг через три года применения препарата (по сравнению с исходной, $p < 0,0001$) [38], причем график динамики снижения массы тела



Таблица 3. Результаты основных клинических исследований эксенатида у пациентов с СД типа 2

Источник	Исследуемая популяция больных СД типа 2	Исследуемые препараты	HbA1c (Δ vs исходный)	Масса тела (Δ vs исходная)	Гипогликемия
Клинические исследования эффективности и безопасности эксенатида, вводимого п/к 2 раза в сутки					
Buse, 2004 [12]	Пациенты, получающие ПСМ, N = 377, 30 недель	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,46% до -0,86% ПЛ: +0,12% (p < 0,001)	Э: от -0,9 кг до -1,6 кг ПЛ: -0,6 кг	Э+ПСМ vs ПЛ+ПСМ 14-36% vs 3%
DeFronzo, 2005 [13]	Пациенты, получающие МЕТ, N = 336, 30 недель	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,40% до -0,78% ПЛ: +0,8% (p < 0,002)	Э: от -1,6 кг до -2,8 кг ПЛ: -0,3 кг (p < 0,001)	Э vs ПЛ 5% vs 5%
Kendall, 2005 [14]	Пациенты, получающие МЕТ и ПСМ, N = 733, 30 недель	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,6% до -0,8% ПЛ: +0,2% (p < 0,0001)	Э: -1,6 кг ПЛ: -0,9 кг (p ≤ 0,01)	Э vs ПЛ 19-28% vs 13%
Zinman, 2007 [15]	Пациенты, получающие ТЗД ± МЕТ, N = 233, 16 недель	Э 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: -0,89% ПЛ: +0,09% (p < 0,001)	Э: -1,75 кг ПЛ: -0,24 кг (p < 0,001)	Э vs ПЛ 10,7% vs 7,1%
Barnett, 2007 [16]	Сравнение с ИГ, N = 138, 2 периода по 16 недель	Э 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ИГ	Э: -1,36% ИГ: -1,36%	Э: от -2,0 кг до -2,2 кг ИГ: от +1,0 до +2,3 кг	Э vs ИГ 14,7% vs 25,2%
Heine, 2005 [17]	Сравнение с ИГ у пациентов, получающих МЕТ и ПСМ, N = 551, 26 недель	Э 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ИГ	Э: -1,11% ИГ: -1,11%	Э: -2,3 кг ИГ: +1,8 кг	Э vs ИГ 7,3 vs 6,3 случаев на 1 пациента в год
Nauck, 2007 [18]	Сравнение с ИА у пациентов, получающих МЕТ и ПСМ, N = 501, 52 недели	Э 5 мкг, затем 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ИА	Э: -1,04% ИА: -0,89%	Э: -2,5 кг ИА: +2,9 кг (p < 0,001)	Э vs ИА ночные гипогликемии 17% vs 25%
Moretto, 2008 [19]	Монотерапия, N = 232, 24 недели	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,7% до -0,9% ПЛ: -0,2%	Э: от -2,8 кг до -3,1 кг ПЛ: -1,4 кг	Э vs ПЛ 4-5% vs 1%
DeFronzo, 2008 [20]	Сравнение с С у пациентов, получающих МЕТ, N = 61, 2 периода лечения по 2 недели	Э 5 мкг, затем 10 мкг 2 р/сут. п/к vs С 100 мг 1 р/сут. внутрь	Изменения ГПН: Э: -0,83 ммоль/л С: -1,05 ммоль/л (p = 0,3)	Э: -0,8 кг С: -0,3 кг (p = 0,0056)	В группах Э и С значимых эпизодов гипогликемии не отмечено
Клинические исследования эффективности и безопасности эксенатида, вводимого п/к 1 раз в неделю					
Kim, 2007 [21]	Пилотное исследование ЭП, N = 45, 15 недель	ЭП 0,8 или 2,0 мг 1 р./нед. п/к vs ПЛ	ЭП: от -1,4% до -1,7% ПЛ: +0,4% (p < 0,0001)	ЭП: -3,8 кг ПЛ: 0 кг (p < 0,05)	ЭП vs ПЛ 25% vs 0%
Drucker, 2008 [22]	Исследование DURATION-1: сравнение с Э, N = 295, 30 недель	ЭП 2 мг 1 р./нед. п/к vs Э 10 мкг 2 р/сут. п/к	ЭП: -1,9% Э: -1,5% (p = 0,023)	ЭП: -3,7 кг Э: -3,6 кг (p = 0,89)	В группах ЭП и Э значимых эпизодов гипогликемии не отмечено

Примечания: МЕТ – метформин, ПЛ – плацебо, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, ТЗД – тиазолидиндионы, Э – эксенатид, ИГ – инсулин гларгин, ИА – двухфазный инсулин аспарт, С – ситаглиптин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ЭП – эксенатид для введения 1 раз в неделю

Эндокринология

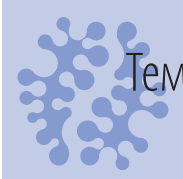


Таблица 4. Результаты основных клинических исследований ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД типа 2

Источник	Исследуемая популяция больных СД типа 2	Исследуемые препараты	HbA1c (Δ vs исходный)	Масса тела (Δ vs исходная)	Гипогликемия
Клинические исследования эффективности и безопасности ситаглиптина, принимаемого внутрь в дозе 100 мг 1 раз в сутки					
Aschner, 2006 [23]	Монотерапия, N = 491, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,61% ПЛ: 0,18%	С: -0,2 кг ПЛ: -1,1 кг (p < 0,01)	С vs ПЛ 1,3% vs 0,8%
Raz, 2006 [24]	Монотерапия, N = 315, 18 недель	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,48% ПЛ: 0,12%	С: -0,6 кг ПЛ: -0,7 кг	С vs ПЛ 1,5% vs 0%
Charbonnel, 2006 [25]	Пациенты, получающие MET, N = 701, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,67% ПЛ: -0,02% (p < 0,001)	С: -0,6-0,7 кг ПЛ: -0,6-0,7 кг	С vs ПЛ 1% vs 2%
Rosenstock, 2006 [26]	Пациенты, получающие ТЗД (ПИО), N = 353, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,85% ПЛ: -0,15%	С: +1,8 кг ПЛ: +0,5 кг	С vs ПЛ 1% vs 0%
Hermansen, 2007 [27]	Пациенты, получающие ПСМ ± MET, N = 441, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,45% ПЛ: +0,28% (p < 0,001)	С: +0,8 кг ПЛ: -0,4 (p < 0,001)	С vs ПЛ 12% vs 2%
Nauck, 2007 [28]	Пациенты, получающие MET, N = 1172, 52 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ГЛП от 5 до 20 мг/сут.	С: -0,67% ГЛП: -0,67%	С: -1,5 кг ГЛП: +1,1 кг	С vs ГЛП 5% vs 32%
Raz, 2008 [29]	Пациенты, получающие MET, N = 190, 30 недель	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -1,0% ПЛ: 0,0%	С: -0,5 кг ПЛ: -0,5 кг	С vs ПЛ 1% vs 0%
DeFronzo, 2008 [20]	Сравнение с Э у пациентов, получающих MET	См. таблицу 3.			
Клинические исследования эффективности и безопасности вилдаглиптина в дозе 50 мг 1-2 раза в сутки или 100 мг 1 раз в сутки внутрь					
Dejager, 2007 [30]	Монотерапия, N = 632, 24 недели	В 50 мг 1-2 р./сут. или 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	В: от -0,8% до -0,9% ПЛ: -0,3% (p < 0,01)	В: от -0,3 кг до -1,8 кг ПЛ: -1,4 кг	Отмечены 2 случая гипогликемии в группе В
Pan, 2008 [31]	Монотерапия, N = 661, 24 недели	В 50 мг 2 р./сут. vs А до 300 мг/сут.	В: -1,4% А: -1,3%	В: -0,4 кг А: -1,7 кг (p < 0,001)	В группах В и А гипогликемий не отмечено
Pi-Sunyer, 2007 [32]	Монотерапия, N = 354, 24 недели	В 50 мг 1-2 р./сут. или 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	В: от -0,5% до -0,8% ПЛ: 0,0%	В: от 0,0 кг до -0,4 кг ПЛ: -1,4 кг	В группах В и ПЛ гипогликемий не отмечено
Schweizer, 2007 [33]	Монотерапия, N = 780, 52 недели	В 100 мг 1 р./сут. vs MET до 2000 мг/сут.	В: -1,0% MET: -1,4% (p < 0,001)	В: +0,3 кг MET: -1,9 кг (p < 0,001)	В vs MET <1% vs <1%
Garber, 2007 [34]	Пациенты, получающие ТЗД (ПИО), N = 463, 24 недели	В 50 или 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	В: от -0,8% до -1,0% ПЛ: -0,3%	В: от +0,1 кг до +1,3 кг ПЛ: +1,4 кг	В группах В и ПЛ гипогликемий не отмечено
Göke, 2008 [35]	Продолжение сравнительного исследования с MET [33], N = 463, до 52 недель	В 100 мг 1 р./сут. vs MET до 2000 мг/сут.	В: -1,0% MET: -1,5% (p < 0,001)	В: +0,5 кг MET: -2,5 кг	Только 1 эпизод гипогликемии в группе В

Примечания: С – ситаглиптин, ПЛ – плацебо, MET – метформин, ТЗД – тиазолидиндионы, ПИО – пиоглитазон, ГЛП – глипизид, Э – эксенатид, В – вилдаглиптин, А – акарбоза



за указанный период не имел видимого плато. Снижение массы тела отмечено у 84% больных, при этом у половины отмечено снижение массы тела, по меньшей мере, на 5% от исходной. У больных с исходными значениями ИМТ < 30 кг/м² среднее уменьшение массы тела составило – 3,9 кг (p < 0,0001), а у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) – 5,8 кг (p < 0,0001) [38].

Влияние эксенатида и ингибиторов ДПП-4 на факторы сердечно-сосудистого риска

Учитывая сложные патофизиологические связи между СД типа 2, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и атеросклерозом, особое значение для всех имеющих в практике и появляющихся на рынке новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на факторы сердечно-сосудистого риска у больных СД типа 2.

В результате длительного (182 нед.) лечения эксенатидом [38] было отмечено статистически достоверное улучшение показателей липидного спектра крови, заключающееся в снижении уровней триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (таблица 5).

В краткосрочных (24 нед.) клинических исследованиях ситаглиптина положительного влияния

данного препарата на липидный спектр крови не выявлено, напротив, отмечены повышения уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [25, 26] (таблица 5). Полученные данные, несомненно, требуют дальнейшего тщательного изучения в аспекте безопасности длительной терапии ситаглиптином в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД типа 2.

У пациентов, получавших вилдаглиптин, отмечены некоторые благоприятные изменения липидного спектра крови (таблица 5). В частности, монотерапия вилдаглиптином в дозе 50 мг 2 раза в сутки на протяжении 24 недель обеспечила снижение общего холестерина на 4,5% по сравнению с применением плацебо [30]. Помимо благоприятного влияния на липидный спектр крови терапия эксенатидом в течение 3,5 лет также обеспечивала достоверное снижение систолического (на 3,5 мм рт.ст.) и диастолического (на 3,3 мм рт.ст.) артериального давления [38].

Влияние эксенатида и ингибиторов ДПП-4 на функцию β-клеток

Значительный практический интерес представляет потенциальная способность эксенатида и ингибиторов ДПП-4 предотвращать ухудшение или даже восстанавливать нарушенную функцию β-клеток поджелудочной железы, обнаруженная в исследованиях на животных. В настоящее время этот вопрос интенсивно изучается

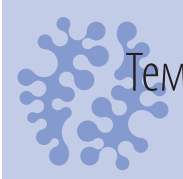
при применении указанных препаратов у пациентов с СД типа 2.

В клинических исследованиях о восстановлении функции β-клеток обычно судят по улучшению индекса НОМА-В (гомеостатической модели оценки функционирования β-клеток) на фоне применения препарата. В подгруппе пациентов, завершивших 3-летний курс терапии эксенатидом, отмечено достоверное улучшение показателя НОМА-В по сравнению с исходным значением (70,1% vs 52,4%; p < 0,0001) [38]. Аналогичные результаты были получены в сравнительных исследованиях эксенатида с плацебо (на фоне терапии тиазолидиндином) [15] и с инсулином аспарт [18] – в группах терапии эксенатидом отмечено улучшение индекса НОМА-В на 19% относительно исходных уровней [15, 18].

В рандомизированном исследовании, результаты которого были опубликованы в мае 2009 г., пациентам, получавшим терапию метформином, назначали эксенатид или инсулин гларгин [40]. В обеих группах через 1 год лечения было отмечено одинаковое снижение уровня HbA1c до 6,8% [40]. Однако в группе терапии эксенатидом было отмечено достоверное уменьшение массы тела пациентов, а при лечении инсулином гларгином – ее увеличение (–3,6 кг vs +1,0 кг; p < 0,0001). Оценка функции β-клеток показала, что аргинин-стимулированная секреция С-пептида во время гипергликемии увеличилась в 3,19 раза относительно исходных по-

Таблица 5. Влияние эксенатида, ситаглиптина и вилдаглиптина на липидный спектр крови у пациентов с СД типа 2

Источник	Средний % изменения от исходного уровня			
	Общ. холестерин	ЛПНП	Триглицериды	ЛПВП
Эксенатид в дозе 10 мкг 2 раза в сутки п/к				
Klonoff, 2008 [38], 182 нед.	-5% (p = 0,0007)	-6% (p < 0,0001)	-12% (p = 0,0003)	+24% (p < 0,0001)
Ситаглиптин в дозе 100 мг 1 раз в сутки внутрь				
Charbonnel, 2006 [25], 24 нед.	+1,9%	+3,3%	+7,7%	+1,3%
Rosenstock, 2006 [26], 24 нед.	+1,6%	+5,8%	+1,1%	+0,6%
Вилдаглиптин в дозе 100 мг 1 раз в сутки внутрь				
Schweizer, 2007 [33], 52 нед.	-3,1%	-1,4%	-18,1%	+12,1%
Rosenstock, 2007 [39], 24 нед.	-2,4%	-2,8%	+5,3%	+2,6%



казателей после 52 недель лечения эксенатидом и только в 1,31 раза после терапии инсулином гларгином (различие между группами в 2,46 раза, $p < 0,0001$) [40].

Однако через 4 недели после отмены терапии эксенатидом и инсулином гларгином показатели функции β -клеток вернулись к исходным значениям и достоверно не отличались между группами лечения. Показатели HbA1c и массы тела также вернулись к исходным цифрам через 3 месяца после прекращения терапии [40]. Полученные результаты позволяют предположить, что для сохранения благоприятных эффектов на функцию β -клеток необходимо продолжение терапии эксенатидом.

Результаты мета-анализа [41] показали, что ситаглиптин достоверно улучшает индекс НОМА-В на 12,03% [95% ДИ 9,45–14,60], а также соотношение «проинсулин/инсулин» ($-0,06$; 95% ДИ от $-0,08$ до $-0,04$) в сравнении с плацебо. В то же время в исследованиях с активным контролем ситаглиптин уступал препаратам сравнения по влиянию на индекс НОМА-В и не отличался от них по воздействию на соотношение «проинсулин/инсулин» [41].

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с СД типа 2 вилдаглиптин также оказывал некоторые благоприятные эффекты на функцию β -клеток. В частности, после 52 недель терапии ритм секреции инсулина натощак и чувствительность β -клеток к инсулину значительно улучшались в группе лечения исследуемым препаратом по сравнению с исходными показателями и результатами в группе применения плацебо, что косвенно свидетельствует об улучшении функции β -клеток на фоне терапии вилдаглиптином [42]. Однако указанные изменения исчезали через 4 недели после отмены препарата [42].

Выявленные косвенные данные о влиянии ингибиторов ДПП-4 на функцию β -клеток у пациентов с СД типа 2 требуют дальнейшего изучения в долгосрочных клинических исследованиях с целью определения способно-

сти препаратов данного класса предупреждать прогрессирование β -клеточной недостаточности.

Нежелательные лекарственные реакции и потенциальные риски применения эксенатида и ингибиторов ДПП-4

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) эксенатида являются тошнота и рвота, которые имеют дозозависимый характер. По данным мета-анализа [36] отношение рисков (ОР) составило 3,17 (95% ДИ 2,16–4,64) для возникновения тошноты и 3,52 (95% ДИ 2,64–4,70) для возникновения рвоты относительно таковых при использовании препаратов сравнения. Однако у большинства пациентов тошнота была легкой или средней степени выраженности, в наибольшей степени проявлялась в первые 8 недель лечения и уменьшалась при снижении дозы препарата или самопроизвольно при продолжении лечения [14, 15]. Перечисленные НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводили к несколько более частому прекращению терапии пациентами, получавшими эксенатид (~4%), чем при использовании плацебо [36].

У ситаглиптина и вилдаглиптина не описаны НЛР со стороны ЖКТ – частота тошноты, рвоты и диареи при лечении ингибиторами ДПП-4 не отличается от таковой в контрольных группах (плацебо или активный препарат сравнения). При мета-анализе данных РКИ выявлено, что ингибиторы ДПП-4 могут несколько повышать риск развития инфекций (носоглотки и мочевыводящих путей) и возникновения головной боли [36]. Учитывая, что ДПП-4 представляет собой белок клеточной мембраны, обнаруживаемый во многих тканях организма, включая лимфоциты, существуют теоретически обоснованные опасения в отношении долгосрочных эффектов ингибиторов ДПП-4 и безопасности применения препаратов этой группы в клинической практике [9].

Частота возникновения гипогликемии при применении эксенати-

да и ингибиторов ДПП-4, в целом, является низкой, что обусловлено глюкозозависимым действием инкретиннов. Данная особенность миметиков и активаторов инкретина составляет их важное преимущество перед другими антидиабетическими препаратами. Повышение риска гипогликемией было отмечено только при комбинированной терапии эксенатидом и ПСМ (таблица 2, [12]), в связи с чем в инструкцию по применению препарата было внесено соответствующее предупреждение. При применении эксенатида в клинической практике были отмечены случаи возникновения острого панкреатита у пациентов с СД типа 2, получавших данный препарат. Однако анализ данных системы фармаконадзора за безопасностью применения различных сахароснижающих препаратов показал, что частота возникновения острого панкреатита в течение 1 года после начала терапии эксенатидом составила 0,13% (37 случаев у 27996 пациентов), что эквивалентно частоте развития данного состояния у пациентов, получающих терапию ситаглиптином, метформинном или глибуридом (ОР = 1,0; 95% ДИ 0,6–1,7 относительно препаратов сравнения) [43].

Результаты прямого сравнения эффектов эксенатида и ситаглиптина у пациентов с СД типа 2

В октябре 2008 г. были опубликованы результаты первого и пока единственного исследования с перекрестным дизайном, непосредственно сравнивающего эффекты эксенатида (5, затем 10 мкг 2 р./сут. п/к) и ситаглиптина (100 мг/сут. внутрь) на постпрандиальные уровни гликемии (ППГ), секрецию инсулина и глюкагона, скорость опорожнения желудка и потребление калорий у пациентов с СД типа 2 [20]. Несмотря на короткий период лечения (2 недели), результаты исследования убедительно показали, что эксенатид обеспечивает более значительное снижение уровней ППГ по сравнению с ситаглиптином ($7,38 \pm 0,33$ vs $11,44 \pm 0,33$ ммоль/л, $p < 0,0001$). Перевод пациентов



с терапии эксенатидом на лечение ситаглиптином приводил к повышению ППГ на $4,05 \pm 0,61$ ммоль/л, в то время как замена ситаглиптина на эксенатид обеспечивала дальнейшее снижение ППГ на $4,22 \pm 0,55$ ммоль/л [20]. Изменения уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН) были эквивалентными при применении обоих препаратов. В сравнении с ситаглиптином эксенатид вызывал достоверное улучшение инсулиногенного индекса секреции инсулина (соотношение «эксенатид/ситаглиптин» – Э/С = $1,5 \pm 0,26$; $p = 0,0239$), уменьшение пост-прандиального уровня глюкогона ($p = 0,0011$) и триглицеридов ($p = 0,0118$), а также замедлял опорожнение желудка ($p < 0,0001$) [20]. Эксенатид значительно уменьшал потребление калорий пациентами с СД (-134 ± 97 ккал) в сравнении с ситаглиптином ($+130 \pm 97$ ккал, $p = 0,0227$), в результате чего после 2 недель терапии эксенатидом отмечалось достоверное уменьшение массы тела больных ($-0,8$ кг vs $-0,3$ кг в группе ситаглиптина, $p = 0,0056$). Результаты данного исследования демонстрируют явные отличия эксенатида и ситаглиптина при лечении пациентов с СД типа 2: более выраженную способность эксенатида уменьшать ППГ, повышать секрецию инсулина и снижать постпрандиальную секрецию глюкогона; а также уникальные свойства эксенатида – способность замедлять опорожнение желудка и уменьшать количество потребляемых калорий [20]. Эти различия необходимо учитывать при назначении миметиков инкретина или ингибиторов ДПП-4 пациентам с СД типа 2. Интересны также результаты фармакоэкономического исследования затрат на лечение больных СД типа 2 с использованием эксенатида или ситаглиптина [44]. Оказалось, что несмотря на некоторое повышение затрат, связанных с лечением диабета, в целом терапия эксенатидом приводит к достоверному ($p < 0,0001$) уменьшению общих медицинских расходов в сравнении с ситаглиптином, при этом экономия составляет около 500 долларов США на 1 пациента за 6 месяцев лечения [44].

Новые данные о результатах лечения эксенатидом и инсулином гларгином у пациентов с СД типа 2

Учитывая, что на сегодняшний день многие практические врачи рассматривают эксенатид исключительно в качестве альтернативы инсулинотерапии при невозможности достижения компенсации пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) у больных СД типа 2, стоит остановиться на сравнении результатов вышеуказанных вариантов лечения. В рандомизированном исследовании HEELA пациентам с СД типа 2, избыточной массой тела (ИМТ > 27 кг/м²) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий, у которых не удавалось добиться контроля гликемии двумя или тремя ПСП, назначали эксенатид или инсулин гларгин [45]. Через 26 недель лечения доля пациентов, у которых удалось добиться снижения HbA1c до целевого уровня ($\leq 7,4\%$) без повышения массы тела, в группе терапии эксенатидом составила 53,4%, а в группе лечения инсулином гларгином только 19,8% ($p < 0,001$) [45]. Изменения уровней HbA1c в сравнении с исходными были одинаковыми в обеих группах ($-1,25$ и $-1,26\%$, соответственно), в то время как эффекты на массу тела пациентов были прямо противоположными ($-2,73$ кг в группе эксенатида и $+2,98$ кг в группе инсулинотерапии, $p < 0,001$) [45]. При анализе фармакоэкономических показателей оказалось, что терапия эксенатидом ($n = 4090$), несмотря на более высокую стоимость самого препарата, сопровождается достоверно ($p < 0,0001$) меньшими общими медицинскими затратами и расходами на обслуживание пациентов в амбулаторной практике и в стационаре, на оказание неотложной медицинской помощи, а также обеспечивает сокращение затрат, связанных с лечением СД, по сравнению с инсулином гларгином ($n = 1660$) [46]. При этом общая экономия составляет почти 4,5 тыс. долларов США на пациента в год [46].

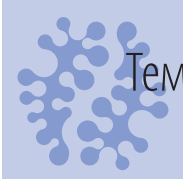
Новая лекарственная форма эксенатида для п/к введения 1 раз в неделю

Одним из перспективных направлений дальнейшего развития терапии СД типа 2, основанной на эффектах инкретинов, является создание пролонгированных форм препаратов – миметиков инкретина. В этой связи интересны результаты непосредственного сравнения эффективности и безопасности новой лекарственной формы эксенатида для п/к введения в дозе 2 мг 1 раз в неделю и обычной формы препарата (10 мкг 2 р./сут.) (исследование DURATION-1) [22].

В пролонгированной лекарственной форме эксенатид инкорпорирован в микросферы, матрицей которых служит медицинский биодеградируемый полимер – поли (D, L-лактид-ко-гликолид) – PLG. После введения PLG постепенно расщепляется в подкожной клетчатке, обеспечивая медленное высвобождение эксенатида и длительное поддержание его терапевтических концентраций в крови [8].

Появление новых классов лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов (миметиков и активаторов инкретина), открывает новые перспективы проведения «патофизиологически обоснованной» терапии СД типа 2.

Результаты исследования DURATION-1 показали, что пролонгированная форма эксенатида в сравнении с обычной обеспечивает достоверно более выраженное снижение уровней HbA1c ($-1,9$ vs $-1,5\%$; $p = 0,0023$), ГПН ($-2,3$ vs $-1,4$ ммоль/л) и глюкогона [22]. Доля пациентов, у которых удалось достичь целевого уровня HbA1c ($\leq 7,0\%$), составила 77% и 61% в указанных группах лечения соответственно ($p = 0,0039$). Кроме того, в группе применения пролонгированной формы



эксенатида уровня $HbA1c \leq 6,5\%$ удалось добиться у 49% пациентов, а уровня $\leq 6,0\%$ – у 25% больных [22]. В обеих группах лечения было отмечено эквивалентное снижение массы тела пациентов (-3,7 и -3,6 кг, соответственно), а также достоверное уменьшение показателей общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходными [22].

После 52 недель применения пролонгированной лекарственной формы эксенатида у пациентов сохранялось стойкое снижение уровня $HbA1c$ на 2%, а массы тела – на 4 кг от исходных значений [8].

Примечательно, что пролонгированная форма эксенатида отличается от обычной не только более высокой эффективностью, но и лучшей переносимостью. Частота тошноты и рвоты была ниже в группе лечения эксенатидом для п/к введения 1 раз в неделю (26% vs 35% и 11% vs 19% соответственно), при этом только 2 из 148 пациентов в данной группе прекратили терапию по причине указанных НЛР [22]. У пациентов, получавших эксенатид в дозе 2 мг 1 раз в неделю и не принимавших ПСМ, случаев гипогликемии отмечено не было. У больных, получавших комби-

нированную терапию пролонгированной формой эксенатида и ПСМ, легкие эпизоды гипогликемии были отмечены в 15% случаев, тяжелых случаев гипогликемии не было [22].

Таким образом, новая пролонгированная лекарственная форма эксенатида для введения 1 раз в неделю обеспечивает не только дополнительные удобства для пациентов, связанные со значительным уменьшением числа инъекций, но и обладает достоверными преимуществами по эффективности и переносимости в сравнении с традиционной формой препарата для п/к введения 2 р./сут.

Заключение

Появление новых классов лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов (миметиков и активаторов инкретина), открывает новые перспективы проведения «патфизиологически обоснованной» терапии СД типа 2. На сегодняшний день алгоритмы лечения больных с СД типа 2 предусматривают ступенчатый подход, ориентированный, прежде всего, на нормализацию показателей гликемии, а не на коррекцию известных патофизиологических дефектов, лежащих в основе данного заболевания. В то же время, среди экспертов-диабетологов

все более крепнет убеждение, что оптимальная терапия СД типа 2 должна быть направлена, в первую очередь, на предупреждение прогрессирования заболевания, его микро- и макроваскулярных осложнений и, что важно, предотвращение развития β -клеточной недостаточности.

В связи с этим профессором Ральфом ДеФронзо предложен принципиально новый патогенетически обоснованный алгоритм терапии СД типа 2, предусматривающей раннее назначение комбинированной «тройной» терапии, включающей метформин, тиазолидиндион и миметик инкретина (эксенатид). В настоящее время уже появились первые результаты клинических исследований такой комбинации при СД типа 2, подтвердившие значительное улучшение контроля гликемии за счет благоприятного влияния препаратов на функцию β -клеток и уменьшения инсулинорезистентности при отсутствии нежелательного эффекта на массу тела пациентов [47]. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования отдаленных эффектов применения миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 для четкого определения роли этих классов препаратов в лечении СД типа 2.

Литература →
С. 84-85

Эндокринология

Научно-практическая конференция
«Рациональная фармакотерапия в эндокринологии: современная
стратегия и тактика ведения пациента»
Министерство здравоохранения г. Санкт-Петербурга
Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова

Организатор выставочной экспозиции



В рамках конференции проводится выставочная экспозиция **МЕДЭКСПО**

В программе конференции:

- сахарный диабет типа 2 у подростков;
- суточное мониторирование глюкозы крови;
- роль фармакотерапии в коррекции избыточного веса;
- синдром диабетической стопы;
- гиперпаратиреоз: современные возможности диагностики и лечения;
- синдром Иценко-Кушинга: современные подходы к диагностике и лечению;
- синдром минералокортицизма: современное состояние проблемы;
- узловой зоб, дифференциальный диагноз, подходы к лечению;
- щитовидная железа и репродукция;
- задержка полового и физического развития: проблемы диагностики и лечения;
- эндокринные аспекты нарушения репродуктивной функции у мужчин.

Информационные партнеры:



«Эффективная фармакотерапия. Эндокринология»,
«Вестник семейной медицины»,
«Эффективная фармакотерапия. Акушерство. Гинекология»,
«Эффективная фармакотерапия. Педиатрия».

2 декабря 2010 г.

Место проведения конференции:

г. Санкт-Петербург, гостиница «Москва» (пл. А. Невского, д. 2)

Условия участия: участие врачей бесплатное.

По вопросам участия и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум»:

т. +7(495)234-07-34; e-mail: moskonf@webmed.ru.



Первый московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Возможности и преимущества вилдаглиптина в комбинированной сахароснижающей терапии

Т.И. Романцова, В.Ю. Зекцер

В подавляющем большинстве обзорных работ, посвященных проблеме сахарного диабета типа 2 (СД2), прежде всего отмечается, что СД2 является гетерогенным заболеванием. При этом термин «гетерогенность» охватывает не только патогенетические основы СД2, но и особенности течения заболевания, в том числе реакцию на проводимую терапию. Безусловно, подобная гетерогенность присуща множеству других хронических заболеваний, например, артериальной гипертензии и т. д. Как справедливо отметили G. Leibowitz и соавт. (2009), биологическая вариабельность является одним из неотъемлемых проявлений как самой жизни, так и болезни.

В течение многих лет исследователи не могли дать ответ, что первично в развитии СД2: инсулинорезистентность либо нарушение секреции инсулина. Лишь сравнительно недавно был сделан вывод о том, что характерные для диабета метаболические нарушения являются результатом устойчивого сочетания обоих факторов. Соответственно, залогом успешной терапии заболевания должен быть комплексный подход, воздействующий на все звенья патогенеза.

Метформин как универсальный препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2

В европейских странах для лечения сахарного диабета типа 2

(СД2) метформин начал использоваться с конца 50-х годов прошлого века. За прошедший период времени в ходе многочисленных клинических исследований было подтверждено не только лидерство метформина как сенситайзера инсулина, но и обнаружен целый ряд уникальных благоприятных эффектов препарата на сердечно-сосудистую систему, в том числе на липидный спектр, факторы свертывания крови и т. д. [24, 27]. Согласно последним рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций диабетологов, метформин должен назначаться с момента диагностики сахарного диабета типа 2 на фоне изменения образа жизни [21]. Таким образом, в настоящее время среди пероральных

сахароснижающих средств метформин является самым широко используемым препаратом.

Основным механизмом действия метформина является уменьшение продукции глюкозы печенью, что способствует нормализации уровня глюкозы натощак. Этот эффект прежде всего осуществляется благодаря прямой блокаде ферментов, участвующих в глюконеогенезе (фосфоенолпируват-карбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы), уменьшению захвата печенью необходимых для глюконеогенеза исходных продуктов (аланина, пирувата, глицерола и др.), а также усилению фосфорилирования рецептора инсулина и его субстратов (СИР-1, СИР-2). С другой стороны, метформин усиливает процесс утилизации глюкозы в печени путем активации гликолитических ферментов (гексокиназы, пируваткиназы). Кроме того, препарат подавляет активность печеночного фермента ацетил-КоА-карбоксилазы, что способствует уменьшению липогенеза, усилению окисления свободных жирных кислот (СЖК), предотвращению стеатоза и редукции синтеза триглицеридов [4, 9, 14, 20, 28].

Как стало известно сравнительно недавно, важнейшим медиатором влияния метформина на глюконеогенез и липогенез является



аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (АМПК).

Изначально АМПК была идентифицирована лишь как фермент, участвующий в синтезе холестерина и свободных жирных кислот. Исследования последних лет определили гораздо более широкий спектр действия АМПК: основной функцией оказались оценка и поддержание достаточных резервов энергии в различных клетках организма.

Активность фермента напрямую зависит от соотношения АМФ/АТФ. К состояниям, увеличивающим это соотношение (дефицит энергии), и соответственно, повышающим уровень АМПК, относятся физическая нагрузка, голод, гипоксия, ишемия, окислительный стресс и тепловой шок. Активированная АМПК способствует подавлению катаболических процессов, связанных с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ. В конечном итоге запасы энергии в клетке восстанавливаются. Таким образом, АМПК является своеобразным топливным сенсором («измерителем горячего») в клетках организма [29]. Как показали результаты фундаментальных исследований, метформин повышает активность АМПК, что приводит к супрессии генов, кодирующих ключевые ферменты глюконеогенеза и липогенеза, с последующим усилением синтеза гликогена в печени [30].

В клетках скелетной мускулатуры метформин усиливает как базальную, так и инсулин-стимулированную утилизацию глюкозы, что, в свою очередь, отражается на постпрандиальных значениях гликемии. Активация АМПК в мышцах под действием метформина способствует повышению утилизации глюкозы путем усиления транслокации транспортеров глюкозы GLUT4 [12, 30].

В жировой ткани путем активации АМПК метформин способствует угнетению липогенеза, усилению утилизации глюкозы и окисления СЖК, подавлению секреции провоспалительных диabetогенных цитокинов [10, 12, 22, 16].

Учитывая, что основной причиной летальных исходов при са-

харном диабете типа 2 являются сердечно-сосудистые заболевания, крайне важно, чтобы сахароснижающие препараты оказывали как минимум нейтральное, а в приоритете – плейотропное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему.

В определенной мере ренессанс метформина как бигуанида был обоснован результатами исследования UKPDS, которые впервые показали, что на фоне применения препарата по сравнению с использованием диеты существенно снижается риск всех случаев смерти, а также смерти от диабета и ряда других неблагоприятных исходов заболевания (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и т.д.) [25]. Дальнейшие исследования позволили не только уточнить механизмы подобных эффектов метформина, но и, по выражению N. Wiernsperger (2007), охарактеризовать его как сердечно-сосудистый препарат, обладающий сахароснижающим действием.

Протективный эффект метформина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен непосредственным положительным действием препарата на тканевую перфузию, систему гемостаза, окислительный стресс, гликирование белков. Важно, что это действие проявляется при назначении препарата в гораздо меньших дозировках по сравнению с теми, которые определяют его сахароснижающие эффекты [18, 26]. Терапия метформином характеризуется крайне низким риском развития побочных эффектов (в том числе в отношении развития гипогликемии и лактацидоза), не увеличивает массу тела.

Таким образом, эволюция метформина от рядового, старинного средства фармакопеи до препарата первой линии в структуре самых современных схем инициации терапии СД2 вполне обоснована.

Эффективность вилдаглиптина в комбинации с метформином

Причиной прогрессирующего течения СД2 является прежде всего усугубление нарушений секреторной функции β -клеток поджелу-

дочной железы, соответственно, у большинства больных к терапии метформином на определенном этапе заболевания необходимо подключение препаратов, усиливающих продукцию инсулина. Идеальными лекарственными средствами, комбинируемыми с метформином, могут считаться препараты, обладающие комплементарным механизмом действия и обеспечивающие должный контроль показателей углеводного обмена при минимальном риске дополнительных побочных эффектов.

К числу новых перспективных методов лечения СД2 относятся препараты, действие которых сопряжено с усилением эффектов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – гормона, вырабатываемого энтероэндокринными L-клетками кишечника.

Участие ГПП-1 в регуляции углеводного обмена осуществляется путем множества механизмов, важнейшими из которых являются:

- усиление секреции инсулина по глюкозозависимому механизму;
- подавление секреции глюкагона;
- уменьшение моторики желудка (замедление всасывания углеводов);
- снижение аппетита;
- подавление апоптоза β -клеток, усиление их пролиферации и неогенеза из расположенных в протоках поджелудочной железы клеток-предшественников.

Период пребывания гормона в активной форме – ГПП-1₇₋₃₆ либо ГПП-1₇₋₃₇ – составляет около 2 минут, затем он подвергается быстрому разрушению с образованием метаболитов ГПП-1₉₋₃₆ и ГПП-1₉₋₃₇ под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). У больных СД2 содержание гормона ниже, чем у здоровых людей.

Препараты, ингибирующие активность ДПП-4 (глиптины), увеличивают продолжительность жизни эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 [23].

Вилдаглиптин является мощным высокоселективным ингибитором ДПП-4, в течение суток он подавляет активность ДПП-4 на 97% [1, 3, 19].

В ходе многочисленных клинических исследований с участием

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



свыше 22 тысяч больных СД2 показана эффективность вилдаглиптина при применении его как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами. Программа клинических исследований по изучению эффективности и безопасности вилдаглиптина схематически представлена на рисунке 1.

Как стало известно в последние годы, метформин способствует увеличению уровня ГПП-1. Среди предполагаемых механизмов обсуждается роль бигуанида в непосредственном усилении секреторной функции L-клеток кишечника, активации транскрипции/трансляции гена проглюкагона, снижении почечной экскреции ГПП-1, блокаде дипептидил-пептидазы-4 [17]. Комбинация вилдаглиптина с метформинном оказывает синергичное действие на усиление секреции ГПП-1.

К настоящему времени проведена целая серия работ, в которых продемонстрированы преимущества комбинированной терапии вилдаглиптином и метформинном.

Вилдаглиптин в комбинации с метформинном по сравнению с плацебо

В одном из наиболее ранних рандомизированных исследований

было показано, что комбинация вилдаглиптина с метформинном позволяет добиться значимого улучшения показателей углеводного обмена, причем эти результаты остаются стабильными в течение года. В данной работе вилдаглиптин в дозе 50 мг добавлялся к терапии метформинном, что уже через 12 недель привело к снижению HbA1c на 0,6% по сравнению с исходным уровнем (7,7%). В группе контроля (монотерапия метформинном) существенных изменений не отмечалось. Все последующие 40 недель на фоне комбинированной терапии сохранялся положительный результат лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика (увеличение HbA1c на 0,066% ежемесячно). За счет этого разница между группами по HbA1c изменилась с -0,7% (12-я неделя наблюдения) до -1,1% (40-я неделя) [2].

В двойном слепом исследовании, выполненном E. Bosi с соавт. (2007), вилдаглиптин в дозе 50 мг однократно либо дважды в день комбинировали с метформинном (≥ 1500 мг в сутки) у 416 больных. В среднем уровень HbA1c, изначально составлявший 8,4%, через 24 недели

возрос на 0,2% на фоне метформина в сочетании с плацебо. В группе, получавшей, помимо метформина, вилдаглиптин в дозе 50 мг либо 100 мг, показатели HbA1c снизились на 0,5% и 0,9% соответственно, уровень гликемии натощак – на 0,8 ммоль/л и 1,7 ммоль/л [8]. Важно, что при сочетанном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались реже, чем на фоне монотерапии метформинном [11].

Вилдаглиптин по сравнению с тиазолидионами при добавлении к метформину

Целью работы G. Boli и соавт. (2008) была оценка эффективности и переносимости вилдаглиптина по сравнению с пиоглитазоном у больных СД2 с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (HbA1c в пределах 7,5% – 11%) на фоне монотерапии метформинном, применявшегося в средней дозе от 2000 мг в сутки. В многоцентровое рандомизированное двойное-слепое исследование длительностью 24 недели было включено 295 больных, получавших, помимо метформина, вилдаглиптин по 100 мг в день, а также 281 пациент, получавший на фоне метформина пиоглитазон

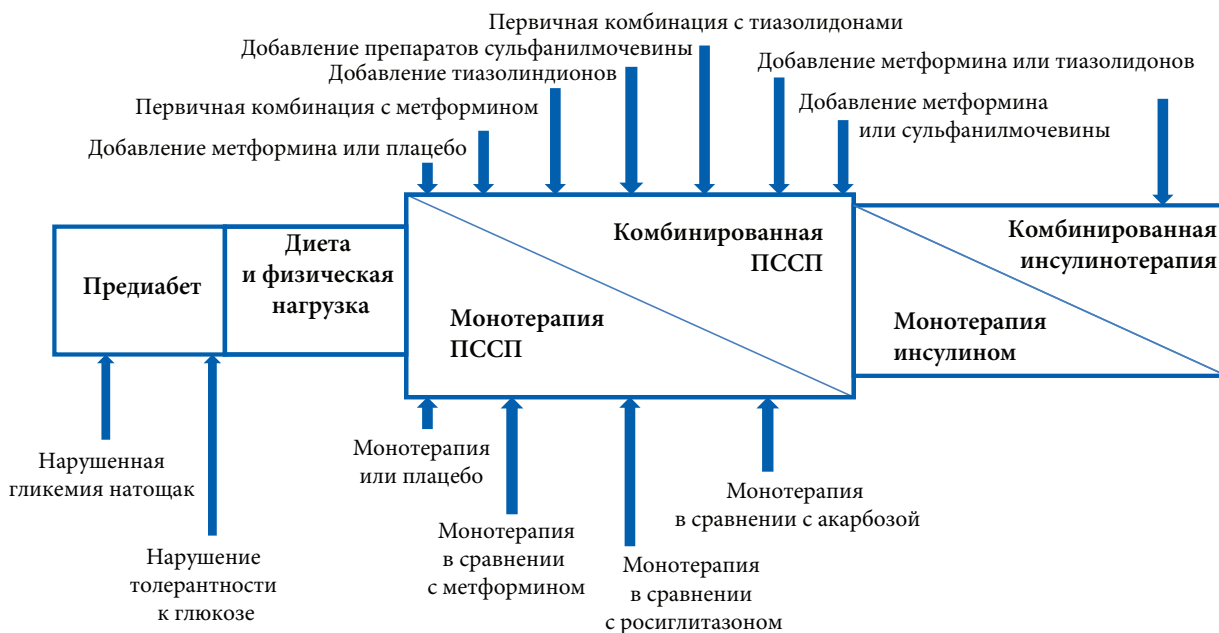


Рис. 1. Программа изучения эффективности вилдаглиптина при СД типа 2

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин

вилдаглиптин/метформин

α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

ИНСУЛИНПЛЮС

ГЛЮКАГОНМИНУС



Краткая информация о применении препарата Галвус (вилдаглиптин)

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимают внутрь, независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, тиазолидиндионом или инсулином составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвуса составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиола или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У больных с легкими нарушениями функции почек и печени не требуется коррекция режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвуса. **С осторожностью.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлАт или АсАт > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5 x ВГН); с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса, а также в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галвус применяют только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточно данных по применению Галвуса у беременных женщин нет, и, следовательно, препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия Галвуса с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глитазонами, метформин, амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфаринном), не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временной характер и не требовали отмены терапии. Редко: ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). **Монотерапия.** Часто: головноекружение. Иногда: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевинными. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиндионом. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, газострофная рефлективная боль. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере, 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

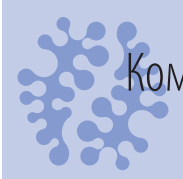
Краткая информация о применении препарата ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET*

Лекарственная форма. Вилдаглиптин + метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформин; у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде монотерапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (> 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоклаорийной диеты (шош, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шош), доказательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Кетоацидоз (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-х суток после их проведения. **Беременность и период лактации.** Сахарный диабет 2 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипохолерной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался кетоацидоз, возможно появление одного из побочных эффектов метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают внутрь. Режим дозирования Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвуса Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвус Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптин или метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптина. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформин. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвус Мет у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применяемых вилдаглиптин или метформин лечение Галвусом Мет следует начинать с таблеток, максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по-эффекту. **Пациенты с нарушениями функции почек.** Галвус Мет не следует применять у пациентов со сниженной почечной недостаточностью или нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (> 110 мкмоль/л) для женщин. **Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.** Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, данной категории больных Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КК для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. **Применение у пациентов в возрасте < 18 лет.** Поскольку безопасность и эффективность Галвус Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития кетоацидоза. **Беременность и период лактации.** В экспериментальных исследованиях при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформин в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвус Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частота неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глитазонами, метформин) или обладающими иным терапевтическим действием (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфаринном), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемидом, органическими катонами, препаратами, вызывающими гипертонию, ингибиторами ренногенной системы, бета-2-симпатомиметиками, а также алкоголь (риск развития кетоацидоза). **Общие указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор, гипогликемия. Побочные эффекты, связанные с приемом вилдаглиптина. Часто: головноекружение, головная боль, запор, артралгия. Иногда: гипогликемия, кожная сыпь, периферические отеки. Характерно повышение активности АлАт и АсАт (без клинического проявления). Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: металлический привкус во рту. Очень редко: снижение всасывания витамина B12, лактоцидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развившихся на фоне приема метформина, разрешались после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница. **Формы выпуска.** Галвус Мет, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг по 10 шт. в блистере, 1, 3, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

Реклама





в дозе 30 мг в день. К концу периода наблюдения уровень HbA1c в группе, получавшей вилдаглиптин, уменьшился на 0,9%, при назначении пиоглитазона – на 1,0% (статистически значимой разницы по группам не выявлено). Серьезные побочные эффекты наблюдались у 2% человек на вилдаглиптине, и у 4,6% – на пиоглитазоне. Умеренная гипогликемия отмечена лишь у одного больного (0,3%), получавшего вилдаглиптин. Прием пиоглитазона привел к значимому увеличению массы тела (+1,9 кг в среднем, разница между изучавшимися группами составила 1,6 кг, $p < 0,001$) [6].

Сходные результаты были получены в открытом многоцентровом исследовании GALIANT (Galvus In Addition to metformin vs. Tzd/metformin in lowering HbA1c) с участием 2664 больных сахарным диабетом типа 2. Пациенты получали, помимо метформина в дозе от 1000 мг/день, вилдаглиптин либо тиазолидиндионы (выбор конкретного препарата – пиоглитазона либо розиглитазона – проводили исследователи в зависимости от опыта их практики). Через 12 недель было определено, что снижение HbA1c было сходным по группам (-0,68% на вилдаглиптине vs. -0,57% на фоне приема тиазолидиндионов), не выявлено разницы по частоте побочных эффектов в целом (соответственно, 39,5% vs. 36,3%). Масса тела увеличилась в группе, получавшей глитазоны (+0,33 кг), и уменьшилась на фоне вилдаглиптина (-0,58 кг) [5].

Вилдаглиптин по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (глимепиридом) при добавлении к метформину

В двойное слепое исследование были включены 2789 больных, получавших исходно монотерапию метформин в средней дозе 1900 мг в сутки (исходный HbA1c в пределах 6,5% – 8,5%),

с последующей рандомизацией на группы с подключением либо вилдаглиптина 100 мг в день, либо глимепирид до 6 мг в день. Через год наблюдения разницы по динамике HbA1c не выявлено (-0,4% на вилдаглиптине vs. -0,5% на глимепириде). Целевых значений HbA1c до 7% достигли 54% больных, получавших вилдаглиптин, и 56% человек на фоне терапии глимепиридом ($p > 0,05$). Несмотря на сходство результатов, характеризующих динамику состояния углеводного обмена, количество побочных эффектов на вилдаглиптине было существенно меньше. Так, масса тела на фоне вилдаглиптина уменьшилась, но увеличилась у больных, получавших глимепирид (разница по группам составила 1,8 кг). Вилдаглиптин оказывал либо нейтральное, либо положительное влияние на показатели липидного спектра крови; прием глимепирида сопровождался умеренным возрастанием липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Частота эпизодов гипогликемии на вилдаглиптине за 52 недели составила 1,7% (ни одного тяжелого случая) и 16,2% на глимепириде (10 тяжелых случаев). Отчетливая положительная динамика показателей углеводного обмена в сочетании с низким риском гипогликемии даже у больных с относительно невысокими показателями HbA1c свидетельствует о том, что сахароснижающее действие вилдаглиптина осуществляется прежде всего благодаря повышению чувствительности секреторного аппарата поджелудочной железы к глюкозе [13].

Комбинация вилдаглиптин/метформин по сравнению с монотерапией вилдаглиптином либо метформин

В 2009 г. E. Bosi с соавт. провели исследование длительностью 24 недели, в котором 1179 пациен-

тов в зависимости от характера терапии были разделены на 4 группы: комбинация вилдаглиптина 50 мг с метформин 1000 мг дважды в день, комбинация вилдаглиптина 50 мг с метформин 500 мг дважды в день, монотерапия вилдаглиптином (по 50 мг дважды в день) либо монотерапия метформин по 1000 мг дважды. Динамика HbA1c в изучавшихся группах составила соответственно -1,8%; -1,6%; -1,1%; -1,4%. Снижение гликемии натощак также было наиболее значимым в группах, получавших вилдаглиптин в сочетании с метформин по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию каким-либо из препаратов. Все режимы терапии хорошо переносились пациентами и продемонстрировали сходные профиль и частоту побочных эффектов. Изменение массы тела (исходные значения – в среднем 88,3 кг) на вилдаглиптине составило -0,6 кг, -1,6 кг на фоне метформина и в среднем на -1,2 кг на обоих режимах комбинированной терапии [8].

Преимущества сочетанного назначения вилдаглиптина и метформина (аддитивное влияние на углеводный обмен и комлементарный механизм действия) предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов [17]. В странах Евросоюза вилдаглиптин/метформин (Eucreas) используется с 2007 г., в Российской Федерации препарат Галвус Мет зарегистрирован в 2009-м. Таким образом, возможность одномоментного воздействия на ключевые звенья патогенеза СД2 – инсулинорезистентность и нарушение функции островковых клеток поджелудочной железы, отчетливое улучшение показателей углеводного обмена при низком риске гипогликемии – обеспечивает высокий потенциал комбинированной терапии вилдаглиптином и метформин.



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

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е.М. Тареева

Секретариат Конгресса:

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

Выставка:

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

В рамках Конгресса:

11-й ежегодный форум
Скорая помощь 2010

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:

РМЖ
РУССКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ
KARDIOLOGIA

Лечащий Врач

Поликлиника
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЛЯ РАБОТНИКОВ
И ДРУГОЙ ВОЗРАСТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА

Доктор.Ру
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МЕДИЦИНСКИЙ
АЛФАВИТ
серия журналов для специалистов

rlsnet.ru

Врач
Скорой помощи

УЧАСТКОВЫЙ
ТЕРАПЕВТ

VIDAL

С. С. Смирнов
ПОЛКЛИНИЧЕСКОГО

МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

MEDI.RU
ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ

МЕДИЦИНА
МЦФЭР

МЕДЛАЙН
МЕДИА

МОСКОВСКИЕ
Аптека



Эндокринологический
научный центр

Глюкофаж в настоящем и будущем

д. м. н. О.М. Смирнова, к.м.н. И.В. Кононенко

В настоящее время в арсенале эндокринологов имеется огромный выбор сахароснижающих препаратов, имеющих убедительную доказательную базу их эффективности и безопасности.

Вместе с тем, было замечено, что сахароснижающая эффективность при монотерапии как метформин, так и сульфониламидами или глитазонами (и, вероятно, глинидами, глиптинами и инкретинами) при продолжительности лечения менее 1 года схожа и, следовательно, не может являться единственным определяющим фактором при выборе лечения [1].

Необходимо учитывать другие немаловажные свойства препаратов, а именно: влияние на сердечно-сосудистую систему, риск развития макрососудистых осложнений и прогрессирование атеросклероза, поскольку именно эти осложнения во многом определяют продолжительность жизни больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Обеспечение желаемого длительного контроля за глюкозой во многом затрудне-

но из-за прогрессирующего ухудшения функции β -клеток. В связи с этим большого внимания заслуживают препараты, сохраняющие свойства и функцию β -клеток. Комплексная оценка пользы и безопасности сахароснижающего препарата определяет индивидуальный патофизиологический подход в лечении СД. В большинстве обсуждаемых и уже принятых стандартов лечения СД 2 в качестве первого и основного препарата используется метформин.

Метформин был введен в клиническую практику для лечения СД 2 в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США. В настоящее время метформин является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом в Европе, США и других странах. Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен [2]. В многочисленных исследованиях установлено, что метформин не влияет на секрецию инсулина β -клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие (рис. 1). Он вызывает:

- снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- повышение превращения глюкозы в лактат в ЖКТ;
- усиление связывания инсулина с рецепторами;
- повышение экспрессии гена транспортера глюкозы (ГЛЮТ-1);

- усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах;
- перемещение (транслокацию) ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах;
- снижение глюконеогенеза;
- снижение гликогенолиза;
- снижение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности;
- повышенное содержание липопротеинов высокой плотности.

Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается мышечной и печеночной ткани. Опубликован ряд клинических исследований с разным дизайном, подтвердивших действие метформина на метаболизм глюкозы печени [3]. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования представлены на рис. 2.

В данном исследовании получена достоверная разница между группами, доказывающая подавление продукции глюкозы печенью при добавлении метформина.

Прием 1000–2550 мг метформина в сутки в течение нескольких месяцев [2, 4] снижал базальный уровень продукции глюкозы печенью на 9–30% по сравнению с исходными данными и плацебо,



что тесно коррелировало со снижением уровня глюкозы плазмы натощак. В присутствии инсулина метформин также увеличивает периферическую утилизацию глюкозы мышцами, активируя тирозинкиназу инсулинового рецептора и транслокацию GLUT-4 и GLUT-1 в мышечной и жировой тканях. Метформин улучшает анаэробное окисление глюкозы, что сопровождается повышением постпрандиального уровня молочной кислоты, усиливает синтез гликогена в скелетных мышцах. Метформин повышает утилизацию глюкозы кишечником (усиливая анаэробный гликолиз), что проявляется в снижении уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника.

Длительное применение метформина положительно влияет на липидный обмен: приводит к снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови [5].

Клинические эффекты метформина, помимо его антигипергликемических свойств, достаточно хорошо изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) в 1998 г. [6, 7]. В исследовании UKPDS при изучении эффективности метформина в лечении СД типа 2 использовался препарат Глюкофаж. Средняя суточная доза препарата для большинства пациентов составляла 2000 мг. Именно при такой дозировке препарата наблюдалось максимальное снижение уровня HbA1c (на 2%), причем количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта было не выше, чем при дозе 500 мг/сут.

Были сделаны следующие основные выводы. Терапия метформином у тучных лиц снижает:

- риск сосудистых осложнений 32%;
- смертность от диабета 42%;
- общую смертность 36%;
- инфаркта миокарда 39% Эти данные были настолько убедительны, что метформин был полностью реабилитирован как безопасный и полезный сахаропонижающий препарат.

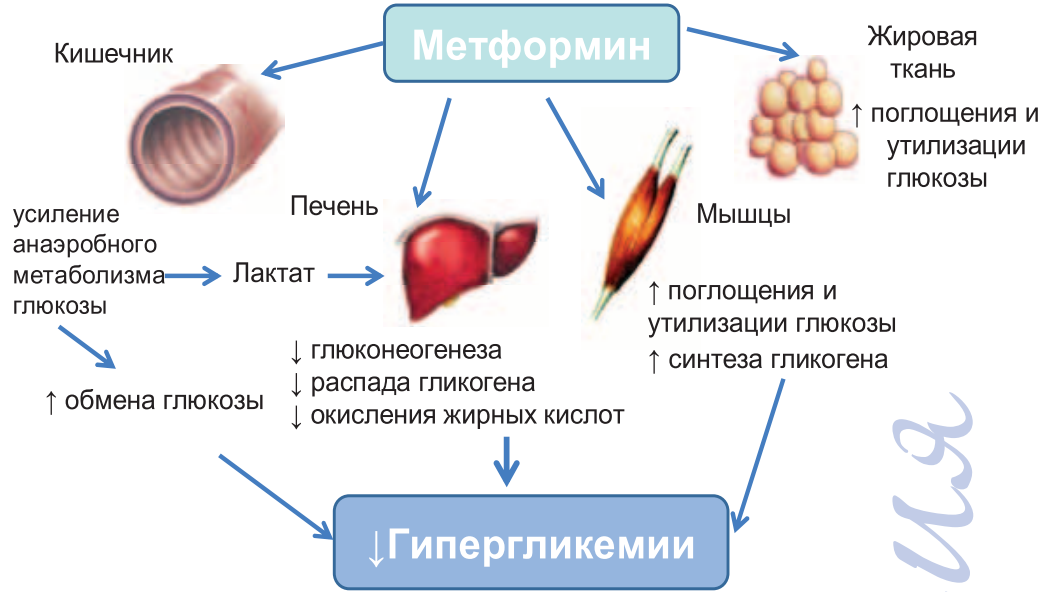


Рис. 1. Антигипергликемическое действие метформина

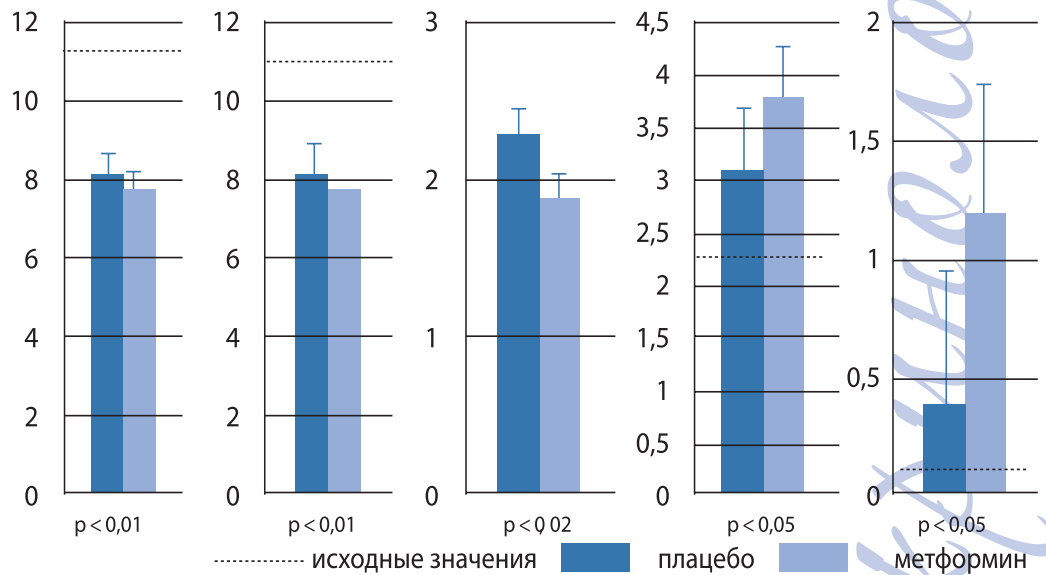


Рис. 2. Влияние метформина и плацебо на гликемию и отдельные показатели метаболизма глюкозы у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2

Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС ↓ снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшает липидный профиль	↓ атерогенез
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ висцеральной жировой ткани
Улучшает фибринолитические процессы	↓ риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ апоптоз эндотелиальных клеток ↓ повреждение компонентов клетки

Рис. 3. Кардиопротективные свойства метформина

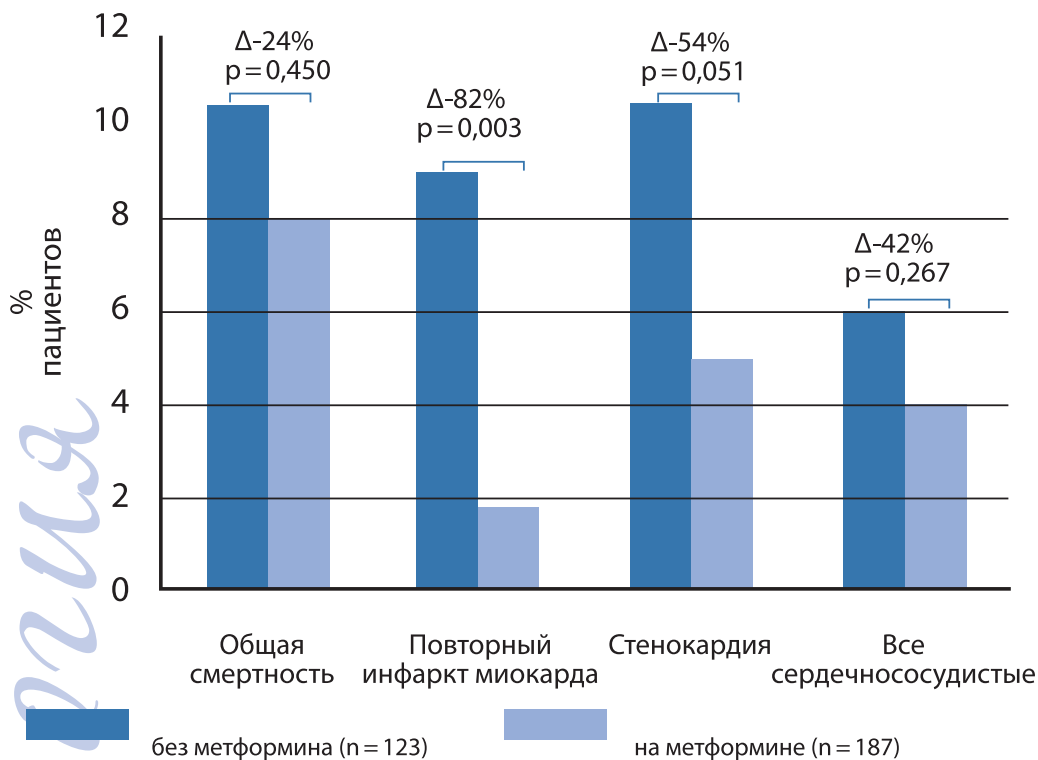


Рис. 4. Исходы сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3-х лет наблюдения

Уровень 1:

Убедительно обоснованные вмешательства



Уровень 2:

Менее убедительно обоснованные вмешательства

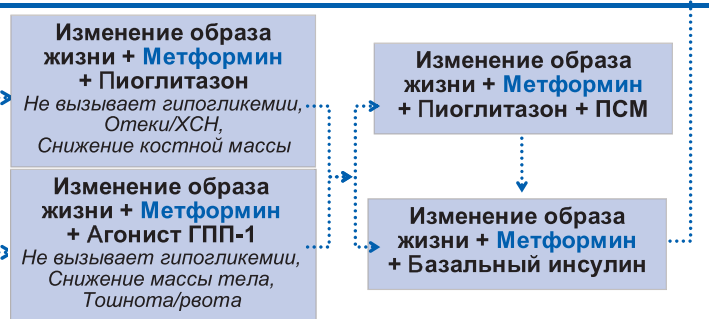


Рис. 5. Согласованный алгоритм ADA/EASD

В дальнейшем были доказаны многочисленные кардиопротективные свойства метформина (рис. 3). Полагают, что именно наличием этих свойств объясняется дополнительный позитивный и профилактический эффект метформина при СД 2.

Полученные в последующие годы данные подтвердили влияние метформина на сердечно-сосудистую систему. Так, лечение метформином, в сравнении с любым другим лечением, было ассоциировано с более низкой частотой развития инфаркта миокарда,

стенокардии или любого случая сердечно-сосудистого проявления, а также смертностью от всех причин [8] (рис. 4).

В ретроспективном популяционном исследовании применение метформина (изолированно или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины) сопровождалось снижением риска смерти по сравнению с применением препаратов сульфонилмочевины [9]. В течение среднего срока наблюдения (5,1 года) смертность среди больных, получавших препараты сульфонилмочевины, метформин или их комбинацию и не получавших инсулин, составила 24,7%, 13,8% и 13,6% соответственно.

Результаты UKPDS показали, что Глюкофаж обладает антигипергликемическим действием, аналогичным по эффективности действию производных сульфонилмочевины, не вызывая при этом увеличения массы тела. Мототерапия Глюкофажем позволила снизить уровень HbA1c с среднем на 1,4% в течение 29 недель [10]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований был продемонстрирован дозозависимый эффект препарата. Увеличение суточной дозировки Глюкофажа приводило к усилению сахароснижающего эффекта [11]. Среднеэффективной дозой считается 2000 мг/сут., максимально допустимой – 3000 мг/сут. Основные выводы исследований последнего десятилетия: Глюкофаж (метформин) обладает прямыми ангиопротекторными эффектами, которые не зависят от сахароснижающего действия препарата. Эти эффекты уникальны. Двойное действие Глюкофажа объясняет результаты по снижению смертности, которые были получены в UKPDS.

С 2005 г. в рекомендациях Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) метформин является препаратом первого выбора для лечения СД 2 [12]. С 2006 года в рамках согласованного алгоритма Американской (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) назна-



чение метформина показано сразу при постановке диагноза СД 2 одновременно с изменением образа жизни (рис. 5) [13].

На представленном рисунке мы видим, что метформин присутствует при всех вариантах терапии. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о показаниях и противопоказаниях к использованию метформина, исходя из имеющихся современных данных.

Во-первых, необходимо ответить на вопрос, почему лечение метформином следует начинать прямо с момента установления диагноза, одновременно с мерами по изменению образа жизни? Потому, что у большинства лиц с СД2 мероприятия по изменению образа жизни не приводят к достижению или поддержанию целевых уровней гликемии, что может быть связано со следующими причинами:

- неэффективность мер по снижению массы тела;
- повторный набор массы тела;
- прогрессирование заболевания;
- сочетание указанных факторов.

Помимо того, что у части больных отмечается непереносимость препарата (по данным разных авторов, от 10 до 20%), имеются и четкие противопоказания к назначению метформина.

Противопоказания к приему метформина (рис. 6):

- острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (например, сердечная или легочная недостаточность, инфаркт миокарда, шок);
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин.);
- острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств);
- лактация, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, повышенная чувствительность к метформину или его компонентам [14].

Факторы риска	Профилактические рекомендации
Лактат-ацидоз	Риск можно снизить путем тщательного выявления факторов, которые могут повысить предрасположенность к лактат-ацидозу (плохо контролируемый СД, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с гипоксией)
Функция почек	Измерение креатинина до и во время лечения метформином (ежегодно у пациентов с нормальной функцией почек, 2-4 раза в год у пожилых пациентов и у людей с уровнем креатинина на верхней границе нормы)
Рентгеноконтрастные вещества	Отмена метформина до процедуры и в течение 48 ч после нее при нормальной работе почек
Хирургические вмешательства	Отмена метформина за 48 ч до операции под общей анестезией, возобновить прием не ранее 48 ч после нее
Дети и подростки	Подтвердить диагноз СД типа 2 до начала терапии, тщательное наблюдение за ростом и половым созреванием, особая осторожность в возрасте 10-12 лет
Другие	Пациенты должны придерживаться диеты с ежедневным употреблением углеводов и питательных веществ, регулярный контроль СД. Контроль за гипогликемией при комбинации метформина с инсулином и ЛС, стимулирующими выработку инсулина

Рис. 6. Особые указания при приеме метформина

Частота противопоказаний к назначению метформина по данным разных авторов существенно отличается. Так, по данным А.М. Emsley-Smith, D.I. Boyle, J.M. Evance, F. Sullivan, A.D. Morris [15], представленным на рисунке 7, хроническая сердечная недостаточность составляет 87%.

Одной из главных причин опасения при назначении метформина является риск развития лактатацидоза при наличии любых состояний, сопровождающихся гипоксией. Лактатацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением. Частота его составляет, по данным разных авторов, 3 случая на 100000 пациентов-лет, леченных метформином.

Лактатацидоз клинически очень опасен. Исследование, проведен-

ное Stacpool P.W. с соавторами [16], было выполнено путем обследования и лечения 126 пациентов, помещенных в отделения интенсивной терапии, имевших уровень лактата ≥ 5 ммоль/л, в артериальной крови $\text{pH} \geq 7,35$ или дефицит оснований > 6 ммоль/л. При госпитализации у 80% этих больных диагностирован циркуляторный шок. Сепсис, печеночная недостаточность и заболевания органов дыхания были главными факторами, приведшими к развитию лактатацидоза. Выживаемость через 24 часа составила 59%, через 3 дня – 41% и 17% через 30 дней. По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН).



Рис. 7. Частота противопоказаний к назначению метформина у пациентов с СД 2 в Тайсайде, Шотландия (1993-1995 гг.)

Эндокринолог



К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД 2 и ХСН. Было проведено исследование [17], целью которого являлась оценка взаимосвязи между приемом метформина и клиническими исходами у пациентов с ХСН и СД 2. Было обследовано 12272 больных СД 2, получавших сахароснижающие препараты, среди них было выявлено 1833 пациента с ХСН. Монотерапию метформином получали 208 пациентов, производные сульфонилмочевины – 773 и комбинированную терапию – 852 человека. Средний возраст больных составил 72 года. ХСН была впервые диагностирована при госпитализации, то есть в начале исследования. Длительность наблюдения составила 9 лет (1991–1999 гг.). Количество летальных исходов в группе, получавших производные сульфонилмочевины – 404 (52%), метформин – 69 (33%), комбинированную терапию – 263 случая (31%). Смертность от всех причин спустя 1 год составила у лиц, получавших производные сульфонилмочевины, 200 чел. (26%); у лиц, получавших метформин – 29 чел. (14%); на комбинированной терапии – 97 чел. (11%). Был сделан вывод о том, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии связан с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД 2 по сравнению с производными сульфонилмочевины.

В британское исследование 2010 г. [18] были включены 8404 пациента с впервые выявленным СД 2 и впервые выявленной СН (период с 1988 по 2007 г). Проводился сравнительный анализ причин смерти в двух группах (по 1633 случая смерти в каждой). Был сделан вывод, что использование метформина ассоциировано с более низким риском смертности по сравнению с другими антидиабетическими препаратами. Эти данные согласуются с предшествующими работами, в которых было показано, что у лиц с ХСН при использовании метформина отме-

чался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты.

Противоопухолевый эффект метформина

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических исследований, в которых было показано снижение роста онкологических заболеваний среди пациентов, применяющих Метформин.

Bowker S.L. с соавт. опубликовали результаты популяционного ретроспективного когортного исследования с использованием базы данных штата Саскачеван, Канада, 1995–2006 гг. [19]. Целью исследования было изучение взаимосвязи смертности от рака с антидиабетической терапией при СД 2. Обследовали 10309 пациентов с СД 2 с впервые назначенными метформином, производными сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулином. Средний возраст больных составил $63,4 \pm 13,3$ года, из них 55% составили мужчины. Метформин назначен 1229 больным в виде монотерапии, ПСМ – 3340 больным в виде монотерапии, комбинированная терапия – 5740, 1443 – добавлен инсулин. Длительность наблюдения – $5,4 \pm 1,9$ года.

Всего смертность от рака составила 4,9% (162 из 3340) у лиц, получавших СА; 3,5% (245 из 6969) – метформин и 5,8% (84 из 1443) – инсулин. Данные, представленные Bowker, демонстрируют двукратное увеличение частоты возникновения онкологических заболеваний в группе пациентов на инсулинотерапии относительно группы метформина 1,9 (95% ДИ 1,5–2,4, $p < 0,0001$). В группе пациентов, находящихся на терапии препаратами ПСМ, риск возникновения раковых опухолей был также значительно выше по сравнению с группой метформина и составлял 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6, $p = 0,012$) [19].

Currie C.J с соавторами [20] также изучали риск развития злокачественных образований у больных

СД 2 в зависимости от вида проводимой терапии. В исследование было включено 62809 пациентов с СД 2 старше 40 лет, которые были разделены на четыре терапевтические группы: монотерапия метформином или ПСМ, комбинированная терапия метформином и ПСМ, и инсулинотерапия. Группа пациентов, получающих инсулин, была разделена на подклассы: монотерапия инсулином гларгин, НПХ инсулином, двухфазным инсулином и его аналогами. Также оценивались данные о манифестации или прогрессировании за период лечения (инсулинотерапия с 2000 г.) любых злокачественных образований; отдельное внимание уделялось раку молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной и предстательной желез.

При анализе полученных данных было выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, отмечалось значительное снижение риска развития рака толстого кишечника и поджелудочной железы (однако подобной закономерности не наблюдалось относительно рака предстательной и молочной желез). Редуцирование роста злокачественных клеток на фоне монотерапии метформином составило 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66). Даже в случае добавления к любой сахароснижающей терапии метформина риск малигнизации снижался до 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66). Были сделаны следующие выводы.

1. Монотерапия метформином была связана с наименьшим риском развития рака. Для сравнения, относительный риск (ОР) составили:

- для Метформина + ПСМ – 1,08;
- для монотерапии ПСМ – 1,36;
- при применении инсулина – 1,42;
- добавление Метформина к инсулину – 0,54.

2. По сравнению с метформином инсулинотерапия повышала риск колоректального рака (ОР 1,69) и рака поджелудочной железы (ОР 4,63);

3. Инсулинотерапия не влияла на риски рака простаты и молочной железы.



Одним из последних опубликованных исследований является исследование ZODIAC-16 (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care), завершённое в Нидерландах и опубликованное в 2010 г. [21]. Целью исследования являлось изучение ассоциации между специфическим лечением СД 2 и смертностью от рака. В данном случае изучали ассоциацию между использованием метформина и смертностью от рака в проспективной когорте. Набор пациентов проводился с 1998 по 1999 г. Было включено 1353 пациента с СД 2. Исследование завершено в 2009 г. Характеристики пациентов:

- на Метформине – 289;
- без метформина – 1064;
- средний возраст $67,8 \pm 11,7$ лет;
- длительность СД – 6,0 лет;
- ИМТ – $28,9 \pm 4,8$ кг/м²;
- HbA1c – $7,5 \pm 1,2$ %;
- СКФ – $73,9 \pm 28,1$ мл/мин.;
- инсулинотерапия – 16,5%;
- СА – 55,0%;
- диета (только) – 13,0%;
- исключены лица с активными формами рака, когнитивными расстройствами и очень маленькой предполагаемой продолжительностью жизни.

При оценке через 9,6 года умерло всего 570 пациентов (42%). Из них 122 (21%) умерли от рака, среди них 26 (21%) от рака легких, 21 (17%) от рака абдоминальной локализации. 238 больных (41%) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти 541 (94%) больного известны. У пациентов, получавших метформин, в сравнении с пациентами, не получавшими метформина, ОР смертности от рака составил 0,43 (95% CI 0,23–0,80). ОР повышался при увеличении дозы метформина – при добавлении каждого грамма метформина ОР был 0,58 (0,95% CI 0,36–0,93).

Безусловный интерес представляют исследования российских ученых, в которых бигуаниды, наряду с гиполипидемическими препаратами и диетой назначались на длительный срок более чем 300 больным раком молочной железы и толстой кишки,

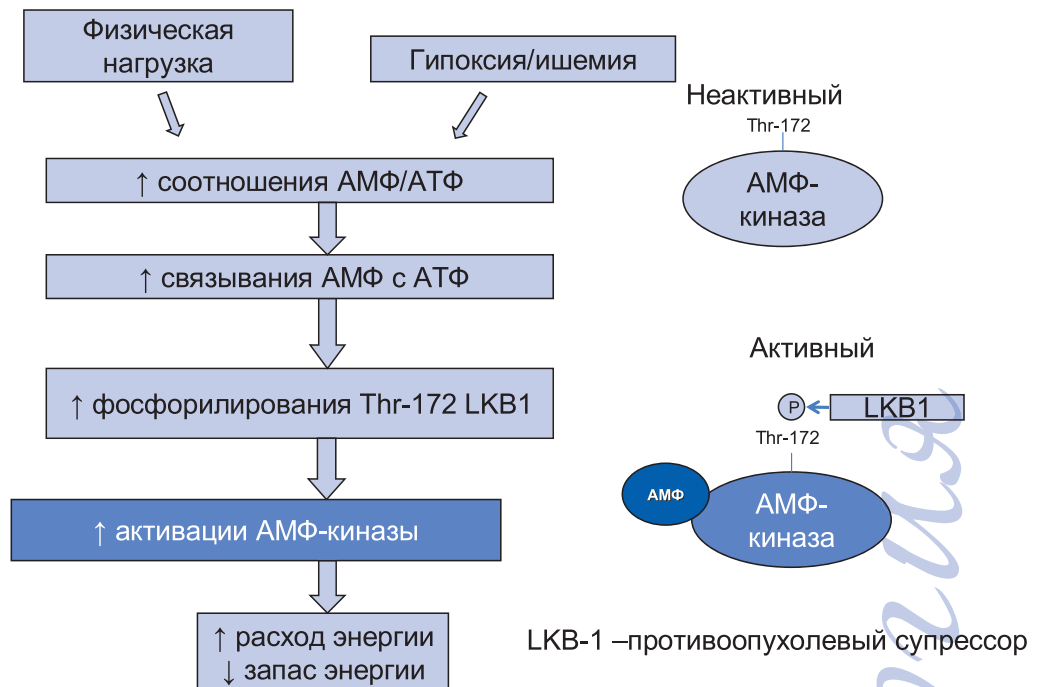


Рис. 8. Схема активации АМФК

подвергавшимся оперативному лечению. В итоге к 3–7 годам наблюдения было обнаружено повышение кумулятивной выживаемости, а также некоторое уменьшение частоты выявления первично-множественных опухолей и метастазов второй молочной железы [22]. Очевидный противоопухолевый эффект метформина скорее всего связан с активацией циклической аденозин-монофосфатзависимой протеинкиназы (АМФК (AMP-activated protein kinase)), которая контролирует обмен глюкозы и липидов. АМФК активирует путь АМФ\АТФ, играющий ключевую роль в энергетическом клеточном балансе за счет увеличения уровня АТФ. Активацию АМФК в здоровой клетке вызывают различные метаболические процессы, такие как гипоксия, гипогликемия, оксидативный и гиперосмолярный стресс, что позволяет считать активацию АМФК адаптивным процессом, сохраняющим энергетические запасы в клетке. АМФК – это гетротримерный белок, состоящий в отсутствие цАМФ из каталитической α - и регуляторных β - и γ -единиц (рис. 8).

Известно, что многие метаболические эффекты метформина осуществляются в присутствии АМФК, в том числе ингибирование mTOR (mammalian target of rapamycin) с последующим восстановлением чувствительности клеток к инсулину и снижением гиперинсулинемии как фактора развития опухолей.

mTOR-киназы относятся к семейству фосфатидилинозитолкиназ (PI3K), их С-конец похож на каталитическую область фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), а N-конец связывает комплекс FKBP12 (рапамидин). Многочисленные работы показали, что mTOR играет ключевую роль в клеточном росте и энергетическом метаболизме клетки. Кроме того, mTOR регулирует многие аспекты клеточного метаболизма, в том числе биосинтез аминокислот, гомеостаз глюкозы, а также жировой обмен, играя существенную роль в адипогенезе и накоплении липидов. Таким образом, mTOR-киназа объединяет клеточные сигналы от факторов роста, питания и скорости метаболизма для регуляции синтеза белка и роста клеток.

Эндокринология



Таблица 1. Области применения метформина в настоящем и будущем

Заболевание	Современная доказательная база по приему метформина	Терапевтический статус метформина	Перспективы применения
СД типа 2	50 лет использования в Европе и более 10 лет применения в США	Рекомендован в качестве начальной терапии или в комбинации с другими ПСП или инсулином согласно современным рекомендациям по СД 2-го типа	Продолжить использовать в качестве основной терапии СД 2-го типа в т.ч. у детей и при прогрессировании СД Разрабатываются новые лекарственные формы Изучается использование новых антидиабетических ЛС в комбинации с метформином
Профилактика СД	Доказанная эффективность в крупных рандомизированных исследованиях	В большинстве странах пока нет показания	Эффективность в профилактике СД и хороший профиль безопасности могут привести к использованию метформина у пациентов группы риска по СД
СПКЯ	Эффективность показана в многочисленных клинических исследованиях	Показание не зарегистрировано Рекомендован в руководстве по СПКЯ (МЮЕ) совместно с кломифеном или в качестве поапаата пеовой линии	Использование согласно рекомендациям по СПКЯ
Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит	Первые рандомизированные исследования показали положительное влияние метформина при стеатозе печен и/неалкогольном стеатогепатите	Показание не зарегистрировано Особая осторожность при нарушении функции печени	Необходимо продолжить исследования, возможно дополнительный положительный эффект при сочетании СД типа 2 и стеатоза печени/ неалкогольного стеатогепатита
ВИЧ-ассоциированная липодистрофия	Рандомизированные исследования показали, что метформин снижает кардиометаболические факторы риска	Показание не зарегистрировано	Метформин может вносить свой вклад в коррекцию инсулинорезистентности и сочетанного кардиометаболического риска при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии

Использование рапамицина, ингибитора mTOR и его производных при лечении некоторых онкологических заболеваний показало положительный эффект.

В ходе проведения исследования среди больных раком предстательной железы были получены данные о наличии сильного антипролиферативного эффекта метформина. В данном случае воздействие препарата было связано в большей степени с замораживанием клеточного цикла на фазе G0/G1 и подавлением уровня циклина D1, то есть с угнетением клеточной пролиферации.

Активность фермента АМФК регулирует важный с биохимической точки зрения белок LKB1, известный как супрессор опухолевого роста. Утрата функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака легких и толстого

кишечника. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм LKB1/АМФК обеспечивает молекулярную взаимосвязь между СД и раком. Метформин активизирует АМФК и воздействует на LKB1-зависимый туморогенез.

Применение метформина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей иного использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неалкогольная жировая болезнь печени – это распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением

алкоголя. НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД 2, ожирения. НАЖБП в литературе обозначается разными названиями: неалкогольная болезнь Лаэннека, гепатит «жирной печени», диабетический гепатит, алкоголь-подобное заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит. Стеатогепатит представляет собой стадию в развитии неалкогольной жировой болезни печени.

Диагноз НАЖБП ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, необъяснимого существования постоянной гепатомегалии, которая подтверждается при радиологическом исследовании, при условии исключения всех других причин, приводящих к гепатомегалии (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, ядовитые грибы, органические растворители и др.)



ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

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%



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

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.glucophage.ru
www.nycomed.ru



Реклама МД РФ П №014600001 130808

Реклама

800-0272728

ООО «Ньюкомед Дистрибушнл Системс»
119048 г. Москва, ул. Щаболова, 16, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 495 833 16 15, Факс: +7 495 142 16 15

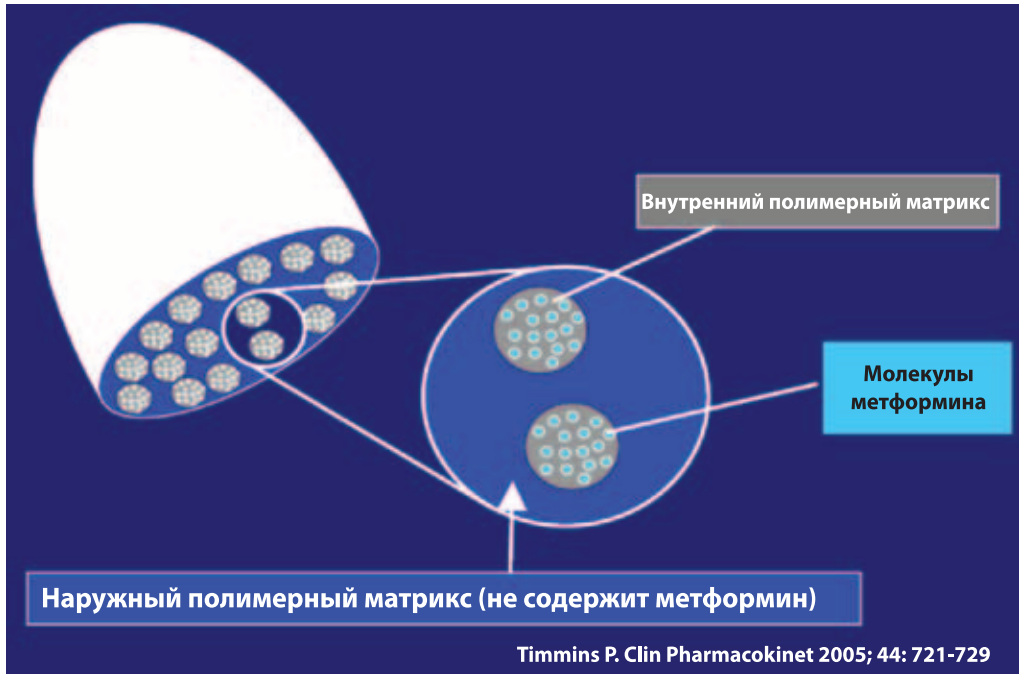


Рис. 9. Метформин медленного высвобождения, назначаемый один раз в сутки. Диффузионная система GelShield

Единственным достоверным диагностическим критерием является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Течение НАЖБП может быть доброкачественным и злокачественным. Во втором случае отмечается исход в цирроз и печеночную недостаточность или в гепатоцеллюлярную карциному. Проведенное пилотное исследование показало, что метформин не оказывает отрицательного влияния на состояние печени при неалкогольном стеатогепатите [23]. Больные с неалкогольным стеатогепатитом, не страдающие СД типа 2, но имеющие периферическую ин-

сулинорезистентность, были разделены на 2 группы путем рандомизации. Всем больным в качестве лечебного питания была рекомендована диета, богатая овощами, фруктами, с низким содержанием насыщенных жирных кислот и холестерина, снижение веса и дозированная физическая нагрузка. Больным первой группы был назначен метформин 1000 мг/сут. в течение 12 мес. Результаты гистологического анализа ткани печени не выявили различий в группах больных с неалкогольным стеатогепатитом, получавших метформин и без него. При этом в обеих группах отмечалось достоверное значимое снижение уровня печеночных трансаминаз (ALT, AST) и улучшение состояния клеток печени.

В заключение необходимо подвести итог той огромной работе, которая уже выполнена и представить перспективы, которые для метформина могут быть определены сегодня (таб. 1).

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма Метформина – ГЛЮКОФАЖ®ЛОНГ (рис. 9).

Данная форма препарата пролонгированного действия предназначена для преодоления таких побочных действий, как расстройства функции желудочно-кишечного тракта, упрощения схемы приема препарата для лиц пожилого возраста, для повышения комплаентности и сохранения эффективности проводимого лечения. Данный препарат уже с успехом применяется в европейских странах и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран. Препарат прошел испытания в международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и безопасность.

Глюкофаж – единственный из антидиабетических препаратов, который прошел клинические испытания и утвержден к применению у детей старше 10 лет, страдающих СД типа 2. Разрешенная доза препарата составляет 1000–2000 мг/сут.

Доказанная эффективность в лечении и профилактике сахарного диабета, уменьшение неблагоприятных кардиоваскулярных исходов на фоне терапии, относительная безопасность метформина даже при использовании высоких доз, невысокая стоимость препарата – все это делает метформин препаратом первого выбора в лечении СД типа 2.

Эндокринология

Литература →
С. 85-86



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКВА, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

17-ая Международная специализированная выставка

аптека

6-9
ДЕКАБРЯ
2010

ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»



ВЫСТАВКА
СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО
ЛЮДЕЙ!

3-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ФОРУМ

*Может Вас
на выставке!*

Реклама

Тел.: +7 (495) 925 65 61/62
www.aptekaexpo.ru



ОРГАНИЗАТОР:
ЕВРОЭКСПО



Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская

Сахарный диабет – одно из самых известных заболеваний эндокринной системы. Впервые его описал греческий врач Деметриос (II век до н. э.) из Апамании, обратив внимание на самые частые и яркие симптомы данного состояния, а именно на потерю жидкости (полиурию) и постоянную, неутолимую жажду (полидипсию). Деметриос описал данное заболевание греческим словом διαβήτης (диабет), которое означает «проникать сквозь». Считалось, что основным в патогенезе заболевания является неспособность организма удерживать жидкость, поэтому человек, страдающий этим заболеванием, непрерывно теряет жидкость и восполняет ее, «как сифон».

Прошло не одно столетие, прежде чем врачи разделили сахарный диабет на два ведущих типа: тип 1 «инсулинзависимый» и тип 2 «инсулиннезависимый». Наступление «инсулиновой» эры позволило значительно продлить жизнь пациентам, страдающим сахарным диабетом типа 1 (СД тип 1). Но гораздо больше пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 (СД тип 2). В конце прошлого и начале нынешнего столетия распространенность СД типа 2 приняла масштабы всемирной эпидемии. Так, если в 2000 г. численность больных СД типа 2 в мире составляла около 160 млн человек, то к 2010 году, по прогнозам эпидемиологов, чис-

ло больных должно было достигнуть 215 млн, а к 2025-му – более 300 млн человек [1]. Но к началу 2010 года в мире уже было 285 млн заболевших преимущественно СД типа 2. В России всего в 2000 г. оценочно было 8 млн больных СД, а к 2025 г. их количество может увеличиться до 12 млн человек [2, 3]. Патогенез данного заболевания изучен достаточно хорошо. Ведущим фактором в развитии СД типа 2 является инсулинорезистентность (ИР). Антилиполитический эффект инсулина значимо повышается на фоне ИР, что приводит к избыточному накоплению жира, в основном по абдоминальному типу. Причем увели-

чивается количество свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина, а, как известно, СЖК являются основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. В печени на фоне инсулинорезистентности повышается процесс глюконеогенеза, и как результат – повышение уровня гликемии натощак. Достоверно установлено, что ИР предшествует клинической манифестации СД типа 2, которая происходит при нарушении функциональной способности более 40% β -клеток. Формирование сосудистых осложнений, которые являются главной причиной инвалидизации пациентов, происходит именно на этом этапе развития заболевания. Пороговыми значениями гликемии, при которых повышается риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД типа 2, являются: гликемия натощак $> 6,5$ ммоль/л, гликемия через 2 часа после еды > 8 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) $> 7\%$. Именно поэтому ранняя диагностика и своевременное назначение адекватного лечения являются столь необходимыми. Прежде всего, пациентам рекомендовано изменить привычный образ жизни. На первом этапе необходимо научить пациента правилам рационального питания с исключе-



нием из рациона легкоусвояемых углеводов и ограничением употребления жиров. Объяснить необходимость проведения адекватных физических нагрузок и контроля массы тела.

Но только изменение образа жизни не способствует достижению целевых уровней гликемии. Так, по результатам UKPDS 75% пациентов, соблюдающих только принципы изменения образа жизни, к сожалению, в большинстве случаев не достигают целевого уровня $HbA1c < 7\%$. При недостаточной эффективности изменения образа жизни назначают пероральные сахароснижающие препараты, а в дальнейшем – комбинированную антидиабетическую терапию и инсулинотерапию [3]. Длительное время препаратами «стартовой» терапии считались производные сульфонилмочевины, но в 2005 г. Международная федерация диабета (IDF) рекомендовала метформин в качестве препарата первой линии в сочетании с изменением образа жизни, за исключением пациентов, имеющих патологию почек [4]. Метформин не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде. В настоящее время метформин является единственным бигуанидом, рекомендованным для фармакотерапии больных СД типа 2 [23–25]. Основным фармакологический эффект препарата связан со снижением продукции глюкозы печенью, а также продукции свободных жирных кислот (СЖК), окисления жира и, частично, усилением периферического захвата глюкозы [26, 27]. Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей [28, 29]. Инсулинозависимое поглощение глюкозы, на фоне метформина, повышается на 20–30% [24, 25], происходит подавление процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [30]. Подавляя клеточное дыхание, метформин ингибирует глюко-

неогенез и вызывает экспрессию транспортеров глюкозы с последующим улучшением утилизации глюкозы [24, 25, 31]. Метформин противопоказан к применению при нарушении функции почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин. или повышение креатинина в крови выше 1,5 ммоль/л), печеночной недостаточности, гипоксических состояниях любой этиологии, а также при злоупотреблении алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации, необходима отмена препарата при проведении рентгеноконтрастных исследований в связи с риском развития острой почечной недостаточности и за 5–7 дней до планируемых манипуляций. Метформин следует использовать с осторожностью у пожилых пациентов, со сниженной массой тела. Следует отметить, что риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует продукцию инсулина β -клетками [24, 28]. Как бы ни был хорош препарат, но существует часть пациентов с СД типа 2, плохо переносящих метформин в связи с побочными эффектами препарата (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт). Вероятно, эти эффекты связаны с накоплением препарата в слизистой кишечника и локальным повышением выработки лактата [23, 37].

Препараты, производные сульфонилмочевины (ПСМ), появились на фармацевтическом рынке таблетированных сахароснижающих средств одними из первых, именно это объясняет столь большую доказательную базу по их эффективности и безопасности. С момента открытия в 1950-х годах ПСМ являются наиболее широко используемыми при лечении СД типа 2. Ежегодно у 5–10% больных при применении препаратов сульфонилмочевины в виде монотерапии развивается вторичная резистентность [5]. Еще одним частым побочным эффектом ПСМ является развитие гипогликемии. По данным разных авторов, частота ее развития коле-

блется от 1,8% до 59%, а частота развития тяжелой гипогликемии, требующей оказания пациенту посторонней помощи, составляет 1,9–3,5%. Чаще всего такое состояние возникает у пожилых людей.

В настоящее время созданы препараты – ингибиторы ДПП-4, защищающие эндогенный ГПП-1 от деградации и удлиняющие его способность снижать постпрандиальную гликемию. Мощным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4 является ситаглиптин (Янувия). Благодаря подобному эффекту Янувия способствует повышению в крови уровня интактных инкретинов, влекущих за собой усиление глюкозозависимого инсулинового ответа. Одновременно препарат подавляет секрецию глюкагона.

Иногда тяжелая гипогликемия становится причиной летального исхода в этой группе больных. Вследствие тяжелой гипогликемии могут развиваться судороги, транзиторная гемиплегия, аритмия, инфаркт миокарда и инсульт [6, 7]. Также необходимо учитывать, что риск возникновения гипогликемии увеличивается у пациентов с заболеванием почек, при условии элиминации ПСМ почками (или в случае, если их активные метаболиты выводятся через почки) [8]. Риск развития гипогликемии ограничивает возможность жесткого контроля концентрации глюкозы в крови пациента. Невозможность эффективного гликемического контроля препаратами сульфонилмочевины также можно объяснить прогрессирующим снижением секреции инсулина β -клетками [11], несоблюдением режима питания и объема физических нагрузок, избыточным весом, развитием инфаркта миокарда, инфекционными заболеваниями,

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



а также приемом некоторых препаратов [9]. В проведенных *in vitro* исследованиях показано, что ПСМ могут стимулировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, независимо от внеклеточной концентрации глюкозы, действуя как секретогоги, частично за счет прямого воздействия на клеточный экзоцитоз [12, 13]. Для оптимального гликемического контроля необходима

глюкозозависимая стимуляция β -клеток, которая могла бы обеспечить максимальный контроль постпрандиальной гликемии. С учетом обозначенной выше необходимости была создана группа меглитинидов, принципиально иной класс химических соединений, имеющий особенные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Однако секреция инсулина под влиянием репаглинида является лишь частично глюкозозависимой (рис. 1).

Что же можно рекомендовать пациентам с впервые выявленным СД типа 2 при непереносимости метформина?

Первые упоминания о неких факторах секретируемых желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), высказанных Старлингом, восходят к 1902 г., когда был открыт секретин. В 1930 году Лаббар (Labbarre) ввел термин инкретин, обозначив им гормональную активность кишечника, которая повышает эндокринную секрецию поджелудочной железы. Лишь в 1960 г. стало возможным подтвердить это предположение, когда научились определять уровень инсулина в крови. Был исследован секреторный ответ поджелудочной железы

на пероральное и внутривенное введение глюкозы. Доказано, что при одинаковом повышении уровня гликемии секреция инсулина значительно выше при пероральном приеме глюкозы (рис. 2).

Эти результаты свидетельствовали о том, что не только взаимодействие глюкозы с β -клеткой, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина [38]. Самыми важными гормонами-инкретинами являются: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП, GIP), прежде известный как желудочный ингибиторный полипептид (ЖИП) и глюкагонподобный пептид -1 (ГПП-1, GLP-1) [39, 40]. У людей без нарушения углеводного обмена до 70% постпрандиальной секреции инсулина обусловлено именно эффектом инкретиннов [41, 42], который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ (рис. 3) [41, 43, 44]. Инсулиноотропная активность ГПП-1 четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β -клетки [45-47]. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирующий транспортер глюкозы GLUT 2, которые

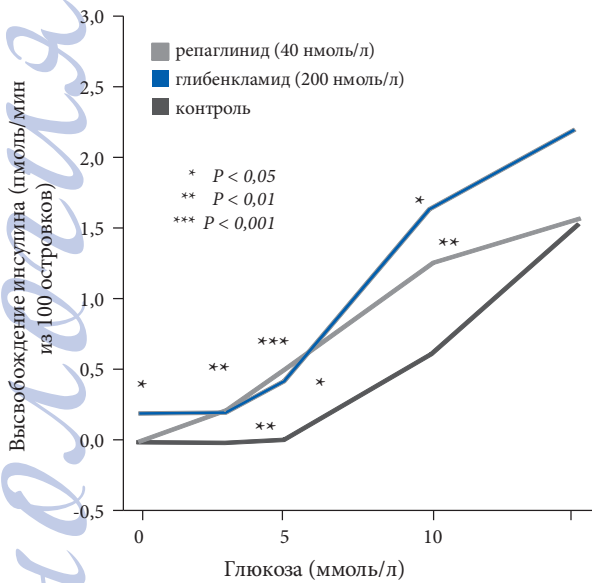
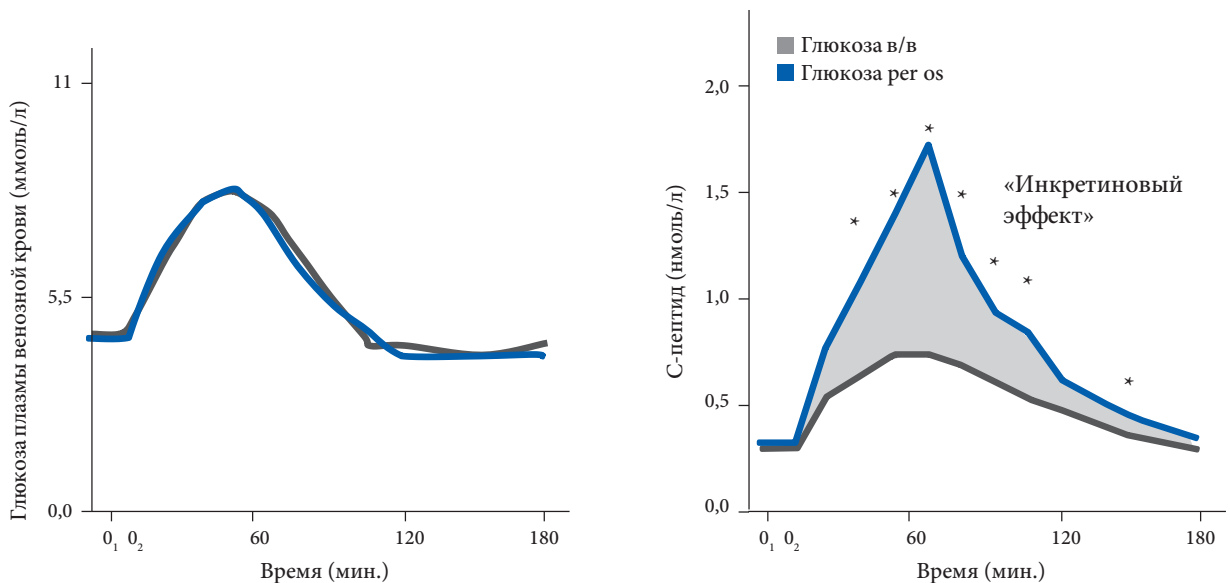


Рис. 1. Репаглинид-стимулированная секреция инсулина лишь частично глюкозозависимая



Среднее \pm стандартная ошибка среднего (СОС); N = 6; *P \leq 0,05; 0₁-0₂ = время введения глюкозы

Рис. 2. Разница в секреции инсулина при внутривенном и пероральном приеме глюкозы (инкретиновый эффект)



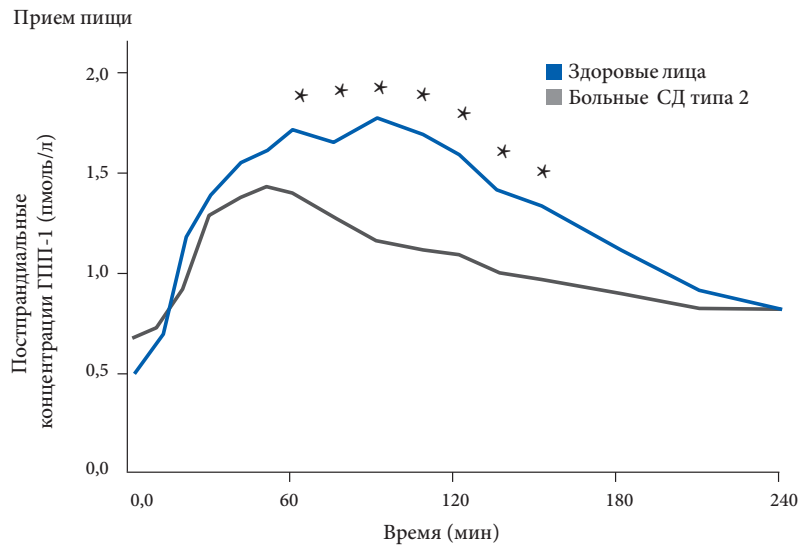
ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина [48, 49].

Инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак [41, 50–51]. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается [49]. Клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать гипогликемию. Кроме того, ГПП-1 глюкозозависимым механизмом подавляет секрецию глюкагона панкреатическими β -клетками [48–49]. Наиболее изученным представителем инкретинов является ГПП-1, период его полувыведения составляет 1–2 мин., что делает невозможным применение его в качестве натурального препарата, в клинической практике используются его миметики и аналоги – эксенатид, лираглутид. Инактивация ГПП-1 в организме происходит вследствие отщепления аминокислоты аланина под действием дипептидил пептидазы 4 (ДПП-4). Ингибиторы ДПП-4 продлевают период полужизни инкретинов, благодаря чему усиливается их инсулино-тропное действие.

В настоящее время созданы препараты – ингибиторы ДПП-4, защищающие эндогенный ГПП-1 от деградации и удлиняющие его способность снижать постпрандиальную гликемию. Мощным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4 является ситаглиптин (Янувия). Благодаря подобному эффекту Янувия способствует повышению в крови уровня интактных инкретинов, влекущих за собой усиление глюкозозависимого инсулинового ответа. Одновременно препарат подавляет секрецию глюкагона. По данным литературы, ситаглиптин обладает протективным влиянием в отношении культуры β -клеток, путем подавления апоптоза и потенцирования пролиферации новых β -клеток [52–54]. Проведены эксперименты на крысах линии Wistar и на мышях с применением стрептозотоциндукци-

рованного сахарного диабета с нарушением архитектоники островков Лангерганса (распределение β - и α -клеток), с уменьшением числа β -клеток. Назначение ингибиторов ДПП-4 позволило улучшить функциональное состояние β -клеток и частично восстановить микроархитектонику островков

Лангерганса. В ходе аналогичных экспериментов на мышьиной модели с нарушениями секреции и чувствительности к инсулину, при питании богатой жирами пищей лечение ситаглиптином в течение 3 месяцев увеличивало число инсулино-позитивных β -клеток. Кроме того, общая масса β -клеток



* Снижение секреции ГПП-1 в ответ на прием пищи возможно вносит вклад в уменьшение инкретинового эффекта у больных СД типа 2

4-часовой тест с приемом смешанной пищи; здоровые лица, n = 33; больные сахарным диабетом 2 типа, n = 54; среднее \pm CO; *P < 0,05 для сравнения с больными СД типа 2

Рис. 3. Постпрандиальные уровни эндогенного ГПП-1 снижены у больных СД типа 2

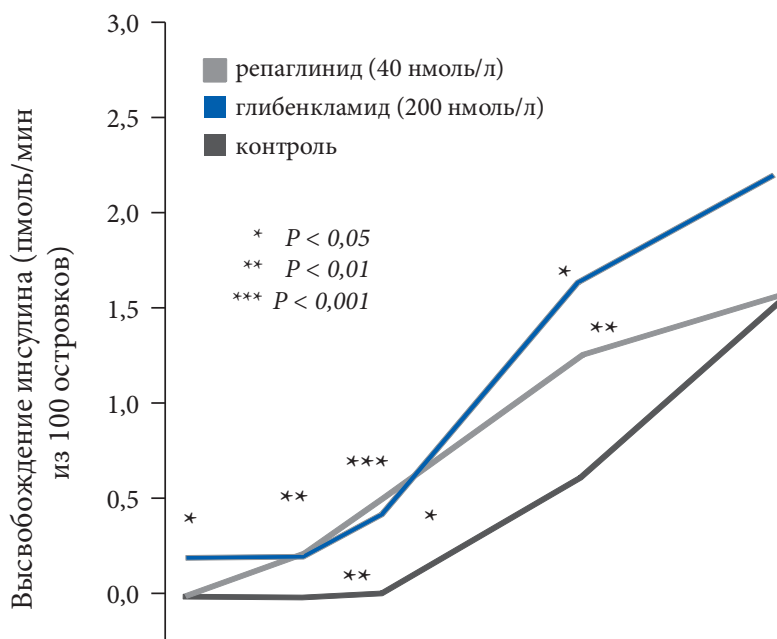


Рис. 4. Более выраженное снижение HbA_{1c} у пациентов с более высокими исходными значениями

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

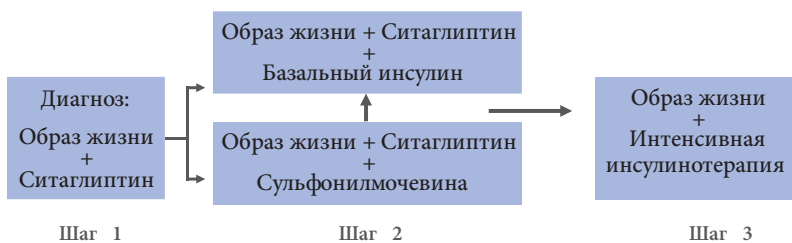
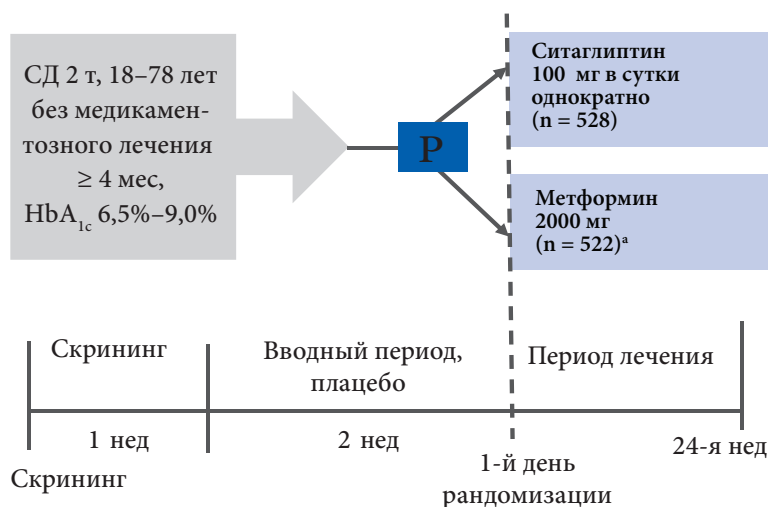


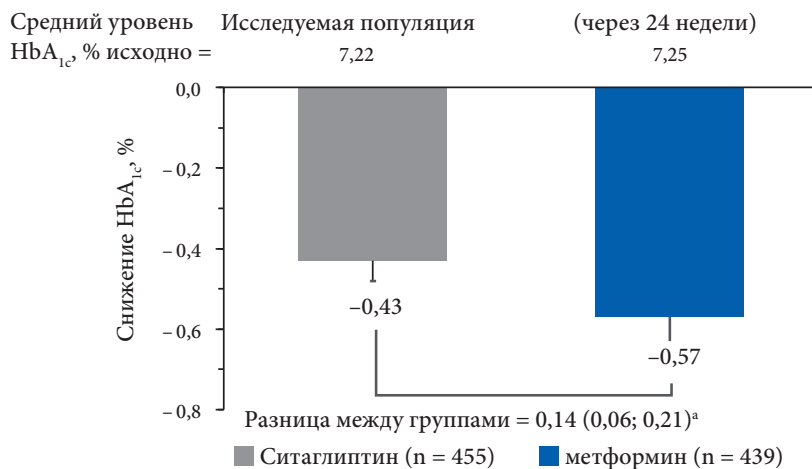
Рис. 5. Алгоритм стартовой терапии СД типа 2 при плохой переносимости метформина



^aТитрование 1000 мг 2 раза в день за 3-5 недель

Рис. 6. Ситаглиптин vs Метформин при СД типа 2: дизайн исследования

Ситаглиптин vs Метформин при СД типа 2: изменение HbA_{1c} по сравнению с исходным через 24 недели



^aЗаданный предварительно уровень относительно контроля = 0,40%

Рис. 7. Уровень HbA_{1c} через 24 недели лечения

и отношение числа β -клеток к α -клеткам нормализовалась. При этом восстановилась нормальная архитектура островков [54–59]. У человека, маркерами функции β -клеток служат отношение проинсулин к инсулину и коэффициент НОМА- β , которые значительно улучшаются на фоне терапии препаратом ситаглиптина. Следует отметить, что ситаглиптин достаточно быстро абсорбируется, достигнутая постоянная концентрация в плазме сохраняется в течение 2 дней после однократного приема, метаболизируется в организме, и около 90% принятого препарата экскретируется почками в неизменном виде [60]. По продолжительности действия ситаглиптин превосходит вилдаглиптин [61]. В исследованиях III фазы ситаглиптин изучался в плацебо-контролируемом исследовании, в качестве как монотерапии, так и с добавлением метформина или пиоглитазона. Проведено также клиническое исследование с использованием сульфонилмочевин в качестве препарата сравнения на фоне приема метформина. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке ОГТТ после однократного приема ситаглиптина. В него были включены 58 пациентов (42 мужчины, 16 женщин; средний возраст 50 лет) с впервые выявленным СД типа 2, HbA_{1c} с 6,5%–11,7% (среднее 8,3%). Произведено распределение по группам: 1-я группа – пациенты, однократно принимавшие ситаглиптин в дозе 25 мг, 2-я группа – пациенты, однократно принимавшие ситаглиптин в дозе 200 мг, и 3-я контрольная группа, принявшая плацебо. Проведена оценка однократного приема ситаглиптина в двух различных дозах на уровень гликемии (изменение ППК глюкозы) после ОГТТ, а также безопасность и переносимость однократного приема ситаглиптина у пациентов с СД типа 2. Отмечено, что однократный прием ситаглиптина в дозе 200 мг максимально снижал уровень глюкозы после ОГТТ, достоверное улучшение показателей выявлено и при приеме 25 мг пре-

эндокринология



парата по сравнению с плацебо. Основной эффект данной группы заключается в усилении действия ГПП-1 за счет увеличения концентрации данного гормона на фоне снижения инактивации. По данным проведенного исследования, выявлено увеличение концентрации ГПП-1 практически в 2 раза по сравнению с плацебо, причем данный эффект наблюдался в обеих группах и незначительно отличался от дозы принятого препарата. Однократный прием ситаглиптина стимулировал инсулиновый ответ приблизительно на 20% по отношению к плацебо, без активной разницы между концентрацией препарата. Значимая разница между дозами принимаемого препарата была выявлена при оценке ответа при однократном приеме ситаглиптина на подавление секреции глюкагона после ОГТТ. Отмечено, что при приеме 25 мг ситаглиптина секреция глюкагона снижается приблизительно на 7%, а при приеме 200 мг – на 14% по сравнению с плацебо. Оценка клинической безопасности сопоставима с группой плацебо. При однократном приеме препарата тяжелой гипогликемии не наблюдалось.

Необходимо отметить проведенное 24-недельное плацебо-контролируемое исследование по монотерапии у пациентов с СД типа 2. По дизайну данного протокола пациенты принимали ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки или плацебо. Проводился контроль веса, уровня гликемии натощак, гликированного гемоглобина, оценивалось отношение проинсулин/инсулин натощак, рассчитывался индекс НОМА-β, оценивались возможные побочные действия, в том числе и частота развития гипогликемических состояний. Как было написано выше, большинство пациентов, страдающих СД типа 2, имеют избыточную массу тела или ожирение разной степени выраженности. Очень важно, чтобы препарат, способствующий нормализации гликемии, не способствовал увеличению веса, а в идеале приводил к снижению и нормализации ИМТ. При оценке 24-недельного приема ситаглиптина в дозе 100 мг в сутки не выявлено прибавки массы, отмечено незначительное снижение данного показателя. Подтверждено протективное действие препарата на состояние β-клеток, так

как выявлено значимое снижение соотношения проинсулин/инсулин с соответствующим приростом по индексу НОМА-β. Эти показатели достоверно подтверждают способность данного препарата позитивно воздействовать на функцию β-клеток, возможно, на предотвращение апоптоза в них. При анализе показателей гликемии натощак и уровня НвА1с выявлены значимые положительные результаты. Стоит обратить внимание, что в среднем уровень НвА1с снизился

Ситаглиптин достаточно быстро абсорбируется, достигнутая постоянная концентрация в плазме сохраняется в течение 2 дней после однократного приема, метаболизируется в организме, и около 90% принятого препарата экскретируется почками в неизменном виде. По продолжительности действия ситаглиптин превосходит вилдаглиптин.

Ситаглиптин vs Метформин при СД типа 2: побочные эффекты со стороны ЖКТ

Исследуемая популяция

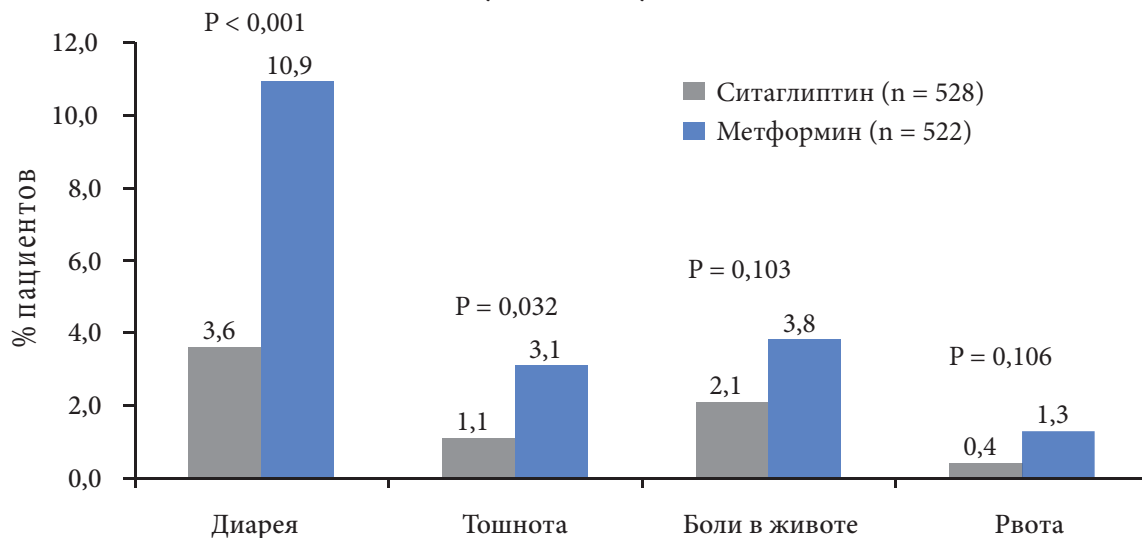


Рис. 8. Нежелательные явления со стороны ЖКТ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



на 0,8%, однако интересен факт, что чем выше уровень исходного HbA1c, тем более выражено снижение данного показателя после 24-недельной терапии ситаглиптином 100 мг.

Результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения ситаглиптина позволяют рекомендовать данный препарат как препарат выбора для стартовой терапии у пациентов с СД типа 2 с непереносимостью метформина.

Но и при «условно хорошем» уровне HbA1c (7%), по сравнению с группой плацебо, более чем у 40% пациентов выявлена положительная динамика. Гипогликемическое состояние было выявлено у 1,3% пациентов в группе, принимавшей ситаглиптин, и у 0,8% в группе плацебо. Не зафиксировано ни одного тяжелого случая гипогликемии. Из побочных нежелательных явлений достоверно чаще встречались желудочно-кишечные расстройства, которые проявлялись в виде: запоров – 3,8% и диареи – 4,6%, что можно объяснить индивидуальной чувствительно-

стью к данному препарату и что случалось несопоставимо реже, чем аналогичные проявления при приеме препаратов из группы метформина.

Зная основные патогенетические механизмы возникновения и развития СД типа 2 и эффекты действия препаратов ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптина), можно говорить о необходимости применения данной терапии как патогенетического лечения данного заболевания. Вышеприведенные результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения ситаглиптина позволяют рекомендовать данный препарат как препарат выбора для стартовой терапии у пациентов с СД типа 2 с непереносимостью метформина.

Как отразится на состоянии углеводного обмена подобная стартовая терапия СД типа 2? Объективная невозможность у части пациентов с СД типа 2 начать стартовую терапию по предложенному Консенсусу ADA/EASD без ущерба может быть замещена ситаглиптином. Об этом свидетельствуют результаты 24-недельного исследования с участием более 1000 пациентов. В этом исследовании проведено сравнение эффективности ситаглиптина и метформина в снижении уровня HbA1c, их эффективность и переносимость у пациентов

с СД типа 2 с неадекватным контролем гликемии. Помимо этого, дополнительной целью было сравнение воздействия ситаглиптина и метформина на ЖКТ за 24 недели лечения. Пациенты путем рандомизации были распределены в 2 группы лечения и получали либо ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки, либо метформин 2000 мг/сут. (с постепенной титрацией дозы) (рис. 6).

Результаты исследования показали, что метформин не обладает преимуществом по сравнению с ситаглиптином в нормализации HbA1c (разница между группами не была статистически достоверной): как ситаглиптин, так и метформин вызывали клинически значимое снижение HbA1c (рис. 7).

Анализ безопасности и переносимости обоих препаратов показал, что лечение как ситаглиптином, так и метформином в целом переносилось хорошо: частота развития гипогликемии была низкой при применении обоих препаратов; при применении ситаглиптина отмечалась более низкая частота развития НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с метформином. Это проявлялось в снижении частоты диареи и тошноты (рис. 8). Лечение как ситаглиптином, так и метформином вызывает некоторое снижение веса тела у больных сахарным диабетом типа 2.

*Литература →
С. 86-87*

Эндокринолог

ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

Усиливает эффекты инкретинов.

Улучшает физиологический контроль гликемии.

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 метформином, препаратами сульфонилмочевины, глитазонами.

ЯНУВИЯ

(Ситаглиптин)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- применение у детей моложе 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Почечная недостаточность

Основной путь выведения препарата ЯНУВИЯ из организма – почечная экскреция. Для достижения такой же плазменной концентрации, что и у пациентов с нормальной выделительной функцией почек, пациентам с умеренной и выраженной почечной недостаточностью, а также пациентам с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата ЯНУВИЯ (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, Пациенты с почечной недостаточностью).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Не проводилось контролируемых исследований препарата ЯНУВИЯ у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных. Препарат ЯНУВИЯ, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности. Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Следовательно, препарат ЯНУВИЯ не должен назначаться в период лактации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений, были схожи с таковыми при приеме плацебо.

По данным 4 плацебо-контролируемых исследований (18-24 недели) препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100-200 мг в качестве моно- или комбинированной терапии с метформином или глитазоном, частота связанных с исследуемым препаратом нежелательных явлений не превысила 1% при приеме рекомендуемой терапевтической дозы. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг.

Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2% и 0,9%). Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения

препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3% и 2,1%, тошнота – 1,4% и 0,6%, рвота – 0,8% и 0,9%, диарея – 3,0% и 2,3%.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины: по данным плацебо-контролируемого исследования при комбинированном лечении препаратами ЯНУВИЯ (100 мг) и глимепирид, или ЯНУВИЯ и глимепирид+метформин, единственными связанными с лечением побочным эффектом, встречающимся с частотой $\geq 1\%$ в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ по сравнению с группой плацебо, была гипогликемия (9,5% - ЯНУВИЯ, 0,9% - плацебо).

Стартовая комбинированная терапия препаратами ЯНУВИЯ и метформин: по данным плацебо-контролируемого факториального исследования комбинированной терапии ситаглиптинем в суточной дозе 100 мг и метформином в суточной дозе 1000 мг или 2000 мг (ситаглиптинем 50/ метформин 500 или 1000 мг x 2 раза) в сутки побочные эффекты с частотой $\geq 1\%$ преобладали в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией метформином, включая: диарею (ситаглиптин+метформин – 3,5%, метформин – 3,3%), диспепсию (1,3% и 1,1%), метеоризм (1,3% и 0,5%), рвоту (1,1% и 0,3%) и головную боль (1,3% и 1,1%). Частота гипогликемии составила 1,1% и 0,5%, соответственно.

Клинически значимых отклонений показателей жизненно-важных функций или ЭКГ (включая продолжительность интервала QTc) на фоне лечения препаратом ЯНУВИЯ не наблюдали.

Постмаркетинговые наблюдения:

В ходе постмаркетингового мониторинга дополнительно в список потенциальных побочных эффектов были включены реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница и синдром Стивенса-Джонсона, однако их частота и причинная связь с приемом препарата ЯНУВИЯ установлены не были. Побочные явления, встречающиеся без причинной связи с приемом препарата ЯНУВИЯ в дозе 100 мг и 200 мг в сутки, но чаще чем при приеме плацебо, с частотой $\geq 3\%$: инфекция верхних дыхательных путей (ЯНУВИЯ 100 мг – 6,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 6,1%, плацебо – 6,7%), назофарингит (ЯНУВИЯ 100 мг – 4,5%, ЯНУВИЯ 200 мг – 4,4%, плацебо – 3,3%), головная боль (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,6%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,9%, плацебо – 3,6%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%), артралгия (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,1%, ЯНУВИЯ 200 мг – 3,3%, плацебо – 1,8%).

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ, была сходна с таковой при приеме плацебо (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,2%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата ЯНУВИЯ в обеих дозировках была схожа с таковой при приеме плацебо, за исключением более частой тошноты при приеме препарата ЯНУВИЯ в дозе 200 мг в сутки: боль в

животе (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,3%, ЯНУВИЯ 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,4%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,9%, плацебо – 0,6%), рвота (ЯНУВИЯ 100 мг – 0,8%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,7%, плацебо – 0,9%), диарея (ЯНУВИЯ 100 мг – 3,0%, ЯНУВИЯ 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%).

Изменения лабораторных показателей

Частота отклонений лабораторных показателей была сравнимой в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг и в группах плацебо. Во всех клинических исследованиях отмечали небольшое увеличение содержания лейкоцитов (приблизительно на 200/мкл по сравнению с плацебо, средний уровень 6600/мкл), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Это изменение клинической значимости не имеет.

Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средний уровень 5-5,5 мг/дл) у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подагры зарегистрировано не было.

Наблюдалось небольшое уменьшение активности общей щелочной фосфатазы (приблизительно на 5 МЕ/л по сравнению с плацебо, средний уровень 56-62 МЕ/л), частично связанное с небольшим уменьшением костной фракции щелочной фосфатазы.

Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гипогликемия. По данным клинических исследований препарата ЯНУВИЯ частота возникновения гипогликемии при монотерапии или комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, глитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. При комбинировании препарата ЯНУВИЯ с производными сульфонилмочевины, вызывающими гипогликемию, частота сульфонилмочевинной гипогликемии (как и в случае комбинирования других гипогликемических средств с производными сульфонилмочевины) в группе комбинированного лечения была выше, чем в группе плацебо (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ). Т.о., с целью снижения риска развития сульфонилмочевинной гипогликемии дозу производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Применение у лиц пожилого возраста.

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата ЯНУВИЯ у пожилых пациентов (≥ 65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. Пожилые пациенты чаще склонны к развитию почечной недостаточности. Соответственно, как и в других возрастных группах необходима коррекция дозы у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

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, Lunceford 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.

Реклама



† ЯНУВИЯ® – Зарегистрированный товарный знак компании Merck Sharp & Dohme Corp., подразделения Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США.

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

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделения Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США.

Все права защищены. 25-Feb-2012 JAN-2008-RUCB-015-(W-1232205)-JA (Resub 0)

1 раз в день

Янuvia®

(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.
Улучшает физиологический контроль.



Первый московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
ФППОВ,
кафедра нервных
болезней

Диабетические нейропатии. Подходы к лечению

О.В. Воробьева

Диабетические нейропатии являются самым частым вариантом соматических нейропатий. Поражение периферической нервной системы у больных сахарным диабетом встречается в 20–40% случаев. Заболеваемость увеличивается с возрастом и длительностью сахарного диабета. Диабетическая нейропатия ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смертностью. Также диабет является ведущей причиной ампутаций в развитых странах, а диабетическая нейропатия ведет к образованию язв конечности, которые, в свою очередь, приводят к ампутации. Пациенты с нейропатией часто не могут обходиться без посторонней помощи при выполнении простейших действий, что, безусловно, не может не отразиться на качестве их жизни.

Что же такое диабетическая нейропатия? Это поражение периферической нервной системы, подтвержденное клинически или параклинически, которое возникает при наличии диабета, но в отсутствие других причин нейропатии.

Как правило, клинические симптомы нейропатии развиваются спустя 5–10 лет от начала основного заболевания. Но как минимум у 10% пациентов диагноз диабета верифицируется уже после дебюта неврологического дефицита.

Патогенетические механизмы развития нейропатии, ассоциированной с диабетом

Патогенез поражения периферической нервной системы при сахарном диабете весьма сложный и не до конца ясный. К основным этиологическим факторам, известным на данный момент, относятся сосудистые, метаболические, нейротрофические и иммунологические. Основным метаболическим повреждающим фактором, бесспорно, является гипергликемия. Из-за повышенного уровня глюкозы в организме активируется полиоловый путь ее окисления образуются нейротоксины (такие как сорбитол) и изменяется уровень многих внутриклеточных ферментов и сигнальных молекул (например, Na⁺/K⁺ аденозин трифосфатазы, протеин киназы C). Известно, что на периферическую нервную систему влияют как метаболические нарушения, так и ангиопатический фактор. В частности, именно сосудистым фактором объясняется острейший дебют нейропатии у некоторых больных сахарным диабетом. Метаболические изменения пре-

имущественно поражают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают такие известные симптомы диабетической нейропатии, как парестезии и боли. Слабо миелинизированные волокна более устойчивы к диабетическому поражению. Несмотря на важность метаболических нарушений в развитии нейропатии, отсутствует простая количественная связь между тяжестью метаболических нарушений и неврологической картиной. Нейропатия может серьезно беспокоить лиц с мягким или хорошо компенсированным диабетом. Частично этот парадокс объясняется участием оксидантного стресса в формировании неврологических осложнений сахарного диабета. К оксидантному стрессу приводит нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которая снижена при сахарном диабете. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при сахарном диабете определяется генетическими факторами [1]. Кроме того, в патогенезе нейропатии могут принимать участие дополнительные факторы, непосредственно не связанные с сахарным диабетом. Недавние исследования показали, что приблизительно у 50% пациентов с дистальной сенсорной диабетической полинейропатией имеются потенциальные дополнительные причины пораже-



ния нервной системы: нейротоксический эффект медикаментов, алкогольный абюз, витаминный дефицит, поражение почек [2]. Приблизительно 25% пациентов имеют более одной дополнительной причины нарушения функции периферической нервной системы. У пациентов, имеющих дополнительные факторы развития сенсорной нейропатии, чаще поражаются верхние конечности по сравнению с «чистыми» диабетическими сенсорными дистальными полинейропатиями.

Классификация диабетической нейропатии

Индивидуальная комбинация клинических знаков и симптомов при диабетической нейропатии широко варьирует. Тем не менее, возможно сгруппировать симптомы в характерные синдромы, что представляется весьма оправданным для лучшего описания клинической картины и лучшего понимания патогенеза процесса. Наиболее часто выделяют следующие клинические синдромы:

- дистальная симметричная сенсорная диабетическая полинейропатия;
- проксимальная двигательная диабетическая нейропатия (диабетическая амиотрофия);
- мононейропатии при диабете;
- нейропатия черепных нервов при диабете;
- поражение вегетативной нервной системы при диабете.

Все эти синдромы можно подразделить на диффузные или симметричные полинейропатии (сенсорные, моторные и вегетативные) и фокальные нейропатии (мононейропатии, множественные мононейропатии, плексопатии, радикулопатии и краниальные нейропатии).

Диффузные симметричные полинейропатии

Дистальная симметричная сенсорная нейропатия – наиболее частый вариант поражения периферической нервной системы при диабете. Обычно развивается спустя несколько лет от начала основного заболевания. Эта форма развивается медленно (хронически), первые симптомы (онемение и парестезии) появляются в нижних конечностях, иногда односторонне. Эта фор-

ма нейропатии является причиной развития хронического нейропатического болевого синдрома. При этой форме поражаются слабо миелинизированные и тонкие немиелинизированные волокна. Метаболические нарушения лежат в основе повреждения нервных волокон. Поражения этих волокон возникает в различных комбинациях, но в большинстве случаев в дебюте заболевания неврологический дефицит обусловлен поражением тонких волокон. Симптомы поражения тонких волокон включают нестерпимые жгучие или стреляющие боли, гипералгезию, парестезии и дизестезии, нарушение болевой и температурной чувствительности, ulcerацию ступней и снижение болевой перцепции со стороны внутренних органов. С поражением миелинизированных (толстых) волокон связано нарушение глубокой и вибрационной чувствительности, снижение или выпадение сухожильных рефлексов.

Болевая нейропатия может по времени совпадать с начальным периодом лечения инсулином или таблетированными сахароснижающими агентами, что породило термин «инсулин-индуцируемая нейропатия». Термином «гипергликемическая нейропатия» обозначают распространенные парестезии в конечностях и теле, которые возникают у пациентов с вновь диагностируемым диабетом или неконтролируемым диабетом. Обычно симптомы регрессируют при контроле гипергликемии. Обе эти формы рассматриваются как варианты диабетической дистальной сенсорной нейропатии с благоприятным прогнозом.

Вегетативные нарушения у пациентов, страдающих диабетом, обычно ассоциированы с другим неврологическим дефицитом, но могут быть представлены изолированно от других симптомов. Автономная диабетическая нейропатия рассматривается как наиболее потенциально опасное осложнение диабета. К сожалению, вегетативная недостаточность часто остается нераспознанной. В зависимости от ведущего синдрома выделяют кардиальную, урогенитальную, желудочно-кишечную (диабетический гастропарез) и трофическую формы. Наиболее частым симпто-

Накоплен достаточный практический опыт использования Актовегина (Nucomed, Австрия) в качестве препарата, влияющего на клеточном уровне на нарушенные процессы энергетического обеспечения. Актовегин оказывает действие за счет стимуляции транспорта глюкозы через модуляцию внутренней активности переносчика глюкозы. Но основой фармакологического действия Актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма.

мом является сфинктерная дисфункция, проявляющаяся сфинктерной недостаточностью или атонией мочевого пузыря, атаками диареи, особенно в ночное время, и импотенцией. Другие симптомы периферической вегетативной недостаточности включают тахикардию, ортостатическую гипотензию, отеки стоп и суставов, сухость кожных покровов. Доминирование этих симптомов характерно для наиболее опасной кардиальной формы автономной нейропатии. В результате нарушения симпатического и парасимпатического контроля над работой сердца пациенты с автономной нейропатией имеют фиксированный пульс, ассоциированный с тахикардией покоя. Более серьезным симптомом является нарушение поддержания АД во время стояния, в результате чего возникает ортостатическая гипотензия и тахикардия во время стояния. Клиницисты часто оставляют без внимания ортостатические изменения АД у пациента. Именно с ортостатической гипотензией связана жалоба на головокружение у этой категории больных. Основными осложнениями кардиальной формы нейропатии являются: «денервированное сердце», безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии, ведущие к «синдрому внезапной смерти». От четверти до половины пациентов умирают через 5–10 лет после диагностики кардиальной вегетативной нейропатии.

Эндокринология



Исследования ферментативной активности Актовегина показали, что препарат обладает высокой супероксиддисмутазной активностью.

Супероксиддисмутаза является, наряду с каталазой, ключевым ферментом антиокислительной защиты клеток и таким образом обеспечивает антиоксидантные возможности препарата.

Фокальные и мультифокальные нейропатии

В отличие от диффузных форм нейропатии, фокальные формы развиваются остро или подостро и основным повреждающим механизмом при этих формах является ишемия. Среди краниальных нервов наиболее часто поражаются глазодвигательные нервы: третий и шестой.

Проксимальная асимметричная диабетическая нейропатия встречается значительно реже, чем дистальные формы. Исторически эта форма описывалась под разными названиями: диабетическая амиотрофия, диабетическая полирадикулопатия, диабетическая люмбосакральная плексопатия. В силу относительно редкой встречаемости (данная форма возникает приблизительно у 1% пациентов, страдающих сахарным диабетом), необычности клинической картины, представленности в классификациях под разными топическими названиями эта форма вызывает чрезвычайные диагностические трудности у клинициста. В качестве иллюстрации необычности клинической картины проксимальной диабетической нейропатии и диагностических сложностей, связанных с этой формой, мы приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай. Пациентка 3, 61 год, страдает сахарным диабетом II типа на протяжении десяти лет и постоянно принимает таблетированные сахароснижающие препараты. Два года назад у нее появились простре-

ливающие боли в нижней части спины с иррадиацией в правую ногу, которые были расценены как болевой синдром, связанный с остеохондрозом позвоночника. Пациентка получала обезболивающую терапию в виде комбинации НПВП с миорелаксантом без значимого эффекта. Спустя несколько дней пациентка отметила неудобство при подъеме по лестнице из-за правой ноги, что связала с болевыми проявлениями. Через 4–6 месяцев симптомы распространились на левую сторону, и пациентка стала испытывать большие трудности при сгибании левого бедра. В дальнейшем интенсивность боли значительно регрессировала, но усугубилась слабость в бедрах, походка стала утиной, при вставании со стула требовалась опора на руки. Приблизительно через 1,5 года от начала заболевания была осмотрена неврологом, состояние было расценено как первично-мышечное заболевание. Какого-либо специфического лечения пациентка не получила. К моменту осмотра нами, спустя два года от начала появления первых симптомов, пациентка при ходьбе пользовалась двусторонней поддержкой, жаловалась на болезненные судороги в ногах, онемение в стопах. Соматическое состояние пациентки было расценено как сахарный диабет типа 2 тяжелого течения. Диабетическая микроангиопатия: OD-диабетическая пролиферативная ретинопатия; состояние после лазеро-коагуляции сетчатки в 2003 г.; центральная хориоретинальная дистрофия; OS-диабетическая непролиферативная ретинопатия. Диабетическая макроангиопатия: ИБС; стенокардия 2 ФК; атеросклеротический кардиосклероз; атеросклероз аорты; сосудов сердца; головного мозга; НК-0. Гипертоническая болезнь 2 стадии. Хроническая церебро-васкулярная недостаточность. Варикозная болезнь нижних конечностей.

В неврологическом статусе на момент осмотра наблюдался нижний вялый проксимальный парез с гипотрофией мышц тазового

пояса и четырехглавой мышцы бедра с двух сторон, выпадением коленных рефлексов. Остальные рефлексы оставались сохраненными, за исключением снижения рефлексов с бицепса слева. Походка утиная с двусторонней поддержкой; при вставании пациентка использует миопатические приемы. Гипостезия по дерматому L5-S1 слева, другие виды чувствительности сохранены.

Этапность развития заболевания (подострый дебют с болевого синдрома, распространение слабости с одной стороны тела на другую), преимущественное поражение мышц тазового пояса у пациентки с длительным анамнезом сахарного диабета позволило диагностировать проксимальную асимметричную диабетическую нейропатию. Исследование скоростей проведения возбуждения (СПВ) по периферическим нервам подтвердило клинический диагноз. Протокол исследования СПВ с нижних конечностей.

- N. Tibialis sin (m abd hallucis): амплитуды М-ответа снижены на стопе 2,4 мВ ($N > 3,5$ мВ), в области подколенной ямки – 1,3 мВ. Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени в норме – 41,7 м/с.
- N. Tibialis dxt (m abd hallucis): амплитуды М-ответа в норме на стопе – 3,5 мВ, в подколенной ямке снижена – 1,6 мВ. Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени – 40,3 м/с ($N > 40$ м/с).
- N. Peroneus sin (m Extensor digitorum brevis): амплитуды М-ответов на нижней границе нормы – 3,5 мВ. Скорость распространения возбуждения (СРВ) на уровне колена в норме – 57,4 м/с (норма > 40 м/с), на стопе – 58 м/с.
- N. Peroneus dxt (m Extensor digitorum brevis): амплитуды М-ответов снижены – 2,0 мВ ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени – 48,6 м/с, на уровне колена – 50,5 м/с (норма > 40 м/с). Таким образом, основные патологические находки касаются снижения амплитуд М-ответа, что свидетельствует о поражении аксонов двигательных нервов.



Универсальный антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания



Клиническая картина проксимальной диабетической асимметричной нейропатии характеризуется острым началом и доминированием болевой симптоматики, которая часто усугубляется в ночное время. К сожалению, боль не всегда пациентом и его доктором связывается с диабетом. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует это положение. Неверная оценка болевого синдрома у пациентки З. привела к длительной отсрочке специфического лечения нейропатии. Обычно боли локализируются проксимально и поражают нижние конечности больше, чем верхние. Одновременно с болью возникает мышечная слабость с последующей атрофией мышц тазового пояса и бедренной мускулатуры. Обычно вовлекаются мускулы квадрицепс и илиопсоас, в результате чего у пациента развивается слабость флексии бедра и ощущение нестабильности колена, что максимально проявляется при подъеме по лестнице. Коленные рефлексы редуцируются или выпадают, а ахилловы могут быть сохранены или снижены в случае наличия сопутствующей дистальной полинейропатии. Симптомы прогрессируют монофазно или ступенчато. Обычно начало унilaterальное, но в течение нескольких недель или месяцев мышечная слабость распространяется на другую сторону тела. Представленный клинический случай демонстрирует типичную ступенчатость клинической картины проксимальной диабетической нейропатии. Неврологическим симптомам может сопутствовать общее похудание пациента, иногда весьма существенное. Преимущественно страдают пожилые люди с диабетом типа 2, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет. Среднее время от диагностики диабета до начала развития нейропатии составляет приблизительно четыре года. В отличие от диабетической сенсорной полинейропатии, диабетическая амиотрофия в меньшей степени ассоциирована с другими микроваскулярными осложнениями диабета (ретинопатия, нефропатия) [3].

Характерные электрофизиологические находки включают редукцию сенсорных и моторных амплитуд (амплитуда М-ответа). При этом электрофизиологические показатели (преимущественно амплитуда М-ответа) демонстрируют неравномерную степень поражения отдельных нервов с мигрирующей асимметрией по стороне тела. Например, в приведенном нами клиническом примере амплитуды М-ответа с левого большеберцового нерва были хуже, чем с правого. Напротив показатели с правого малоберцового нерва были хуже, чем с левого. Игольчатая миография выявляет денервационно-реиннервационные изменения в широком спектре мышц (включая паравerteбральные мышцы). Представленный клинический случай демонстрирует важность исследования проведения возбуждения по нервам для диагностики редких форм диабетической нейропатии. Некоторые авторы считают, что в большинстве случаев особенности клинической картины обусловлены двумя независимыми патологическими процессами: диффузной периферической нейропатией и множественной радикулопатией [4]. Согласно противоположной точке зрения, в основе диабетической амитрофии лежит единый патологический процесс, а именно радикулоплексопатия. Исследование биоптатов пораженных нервов подтверждает их ишемическое повреждение в результате микроваскулита. Обычными находками являются мультифокальная утрата нервных волокон, инфльтрация волокна гемоседерин-содержащими макрофагами и/или неоваскуляризация [5, 6]. Исследования последних лет демонстрируют наличие иммунореактивных маркеров, экспрессируемых в клетках эндоневрия, что позволяет обсуждать участие иммунных механизмов в повреждении нервного волокна [7]. С ростом доказательств участия иммуновоспалительных механизмов в патологическом процессе появились попытки использовать иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды или интравенозный иммуноглобулин), однако убедительных доказательств

эффективности данной терапии у этой категории больных пока нет. **Лечение.** В настоящее время не существует универсального лекарственного препарата, способного воздействовать на все звенья патогенеза осложнений сахарного диабета, поэтому клиницисты используют комплексное лечение. Основой терапии является лечение основного заболевания, а именно оптимальный стабильный контроль уровня глюкозы. Выше уже обсуждалось отсутствие прямой корреляции между тяжестью основного заболевания и сопутствующей нейропатией, а также влияние дополнительных факторов (эндогенных и экзогенных) на развитие и течение нейропатии. Поэтому другим стратегическим направлением является воздействие на известные звенья патогенеза и дополнительные факторы, влияющие на течение нейропатии. Эти мероприятия включают витаминотерапию (приоритет отдается витаминам группы В), вазоактивные препараты, антиоксидантную терапию. Для лечения диабетической нейропатии используют различные режимы дозирования бенфотиамина (от 150 мг/сут. до 320 мг/сут.). Отдельного внимания заслуживает симптоматическое лечение, в основном направленное на коррекцию болевого синдрома. Болевой синдром, сопутствующий сенсорной нейропатии, патогенетически представляет собой нейропатическую боль. Подходы к лечению нейропатической боли в настоящее время достаточно хорошо разработаны. Как правило, последовательно или одновременно используют антиконвульсанты и антидепрессанты. Среди антиконвульсантов наиболее успешно используются: прегабалин, габапентин, окскарбазепин, карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты. Новые экспериментальные работы свидетельствуют о синергичном эффекте на аллодинию бенфотиамина и антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин), что является базисной предпосылкой для использования данной комбинации



в клинической практике. Среди антидепрессантов высокой анальгетической активностью обладают трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия (дулоксетин, венлафаксон). Остановимся специально на антиоксидантной терапии, которая может воздействовать как на неврологический дефицит, так и на интенсивность болевого синдрома. Антиоксидантная терапия рассматривается как один из возможных путей лечения токсико-дисметаболических воздействий на нервную систему. Одно из первых мест среди антиоксидантов сегодня занимает α -липовая (тиоктовая) кислота (АЛК). У людей АЛК синтезируется в печени и других тканях. Изначально АЛК была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в последнее десятилетие было обнаружено, что АЛК и промежуточный продукт ее обмена – дигидролиповая кислота являются мощными антиоксидантами. В связи с тем, что АЛК является как жиро-, так и водорастворимым субстратом, она обладает способностью воздействовать на оксидантный стресс как в клеточных мембранах, так и в цитозоле. АЛК приводит к снижению перекисного окисления в мозге и периферических нервах (показано на волокнах седалищного нерва). Изучение механизма действия АЛК у пациентов с диабетической нейропатией показало комплексное воздействие на нормализацию эндоневрального кровотока, редукцию оксидантного стресса и улучшение васкулярной дисфункции. Пациентам с диабетической нейропатией, как правило, назначают АЛК в дозе 600 мг в/в в течение 3 недель, а затем 600 мг в таблетированной форме до разрешения симптомов нейропатии, максимально 4–6 месяцев. Другим препаратом, влияющим на энергетические процессы ишемизированного нервного волокна, является Актовегин. В настоящее время уже накоплен достаточный практический опыт использования высокоочищенного гемо-

диализата (Актовегин, Nусоmed, Австрия) в качестве препарата, влияющего на клеточном уровне на нарушенные процессы энергетического обеспечения. Актовегин оказывает действие за счет стимуляции транспорта глюкозы через модуляцию внутренней активности переносчика глюкозы. Но основой фармакологического действия Актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма. Таким образом, Актовегин у пациентов с сахарным диабетом улучшает транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большего количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки. Кроме того, исследования ферментативной активности Актовегина показали, что препарат обладает высокой супероксиддисмутазной активностью. Супероксиддисмутаза является, наряду с каталазой, ключевым ферментом антиокислительной защиты клеток и таким образом обеспечивает антиоксидантные возможности препарата [8]. Накопленный опыт применения Актовегина у пациентов с сахарным диабетом свидетельствует о том, что на фоне лечения существенно замедляется прогрессирование диабетических ангиопатий. Позитивные эффекты Актовегина наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, так как он увеличивает кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности. Эффективность и переносимость Актовегина недавно была подтверждена в многоцентровом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании с участием 567 пациентов с диабетической дистальной полиневропатией. Результаты исследования подтвердили, что лечение Актовегином путем внутривенного введения препарата в течение 20 дней и последующего перорального периода терапии

Накопленный опыт применения Актовегина у пациентов с сахарным диабетом свидетельствует о том, что на фоне лечения существенно замедляется прогрессирование диабетических ангиопатий. Позитивные эффекты Актовегина наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, так как он увеличивает кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности.

эффективно и безопасно уменьшает выраженность нейропатических симптомов, улучшает порог вибрационной чувствительности и качество жизни у пациентов с СД типа 2. Механизмы действия Актовегина позволяют предполагать его преимущественную эффективность при диабетических фокальных и мультифокальных нейропатиях, в развитии которых гипоксия играет ведущую роль. Терапию обычно начинают с внутривенного введения 250 мл раствора Актовегина (8 мг/мл) в течение 10–20 дней, а затем дополняют длительными курсами таблетированных форм (400–600 мг 3 раза в день) в течение одного-двух месяцев. Пациентке 3. было проведено комплексное лечение, включающее коррекцию сахароснижающих препаратов. Также пациентке начат курс АЛК в сочетании с Актовегином. Через три месяца пациентка отметила улучшение состояния, в частности по квартире стала передвигаться без посторонней поддержки. Приведенный клинический случай демонстрирует важность взаимодействия эндокринолога и невролога, особенно при возникновении у пациента необычных симптомов. Ранняя диагностика и своевременное лечение проксимальной диабетической нейропатии значительно улучшает прогноз.

*Литература →
С. 87*

Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет^[1]
Городская клиническая
больница № 52^[2]

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

С.В. Подачина^[1], Г.А. Королева^[2]

Эндокринология

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

Основной причиной развития ДПП является гипергликемия. Поддержание нормогликемии у больных сахарным диабетом – непростая задача. Колебания глюкозы в течение суток имеют много причин, среди которых прием пищи, эмоциональные состояния, физические нагрузки и др. Такие крупномасштабные исследования, как DCCT (1993) и UKPDS (1998) показали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительно-

сти заболевания и компенсации углеводного обмена. Для больных сахарным диабетом типа 2 влияние на развитие осложнений оказывает не только декомпенсация и длительность сахарного диабета, но и повышение артериального давления и гиперлипидемия [7, 8]. Морфологические изменения нервной ткани у больных сахарным диабетом достаточно специфичны и отмечаются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Изменения характеризуются уменьшением числа аксонов в нервных стволах. В начале поражаются более тонкие, безмиелиновые волокна, в дальнейшем происходит истончение и демиелинизация нервных волокон, повреждение леммоцитов (шванновских клеток) вплоть до полной дегенерации. Все это приводит к денервации тканей, причем дегенеративные изменения происходят и в нервных ганглиях, в результате чего уменьшается число клеточных структур [4]. Из всего многообразия изученных механизмов, влияющих на развитие диабетической нейропатии, наиболее обоснованными и доказанными являются метаболические и сосудистые (поражение *vasa nervorum*) [9]. В условиях относительного или абсолютного дефи-

цита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии, активизируется полиоловый шунт. Это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии активизируется утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктаза и сорбитолдегидрогеназа). В связи с этим в нервных клетках леммоцитах происходит накопление сорбитола, а также каскад метаболических нарушений: истощение эндогенного антиоксиданта таурина, усиление аутоокисления глюкозы и накопление кислородосодержащих свободных радикалов. Накопление сорбитола приводит к осмотическим нарушениям, набуханию клеток и их гибели. Нарушение утилизации глюкозы через полиоловый шунт, снижение образования АТФ и снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы приводит к накоплению внутриклеточного Na^+ и структурным изменениям нейронов, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам у больных сахарным диабетом. Накопление сорбитола



в клетках способствует снижению поступления миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор Na^+/K^+ -АТФазы [4]. Другим метаболическим нарушением в условиях гипергликемии является гликирование белков, в частности белковых структур нервного волокна. Гликирование – это процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкозы, фруктозы) и аминогруппы белковой молекулы без участия ферментов. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну. Гликирование ферментов (альдозоредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует еще большему энергетическому дефициту нервной клетки. Наравне с метаболическими нарушениями на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров – *vasa nervorum*. Гипергликемия является причиной развития эндотелиальной дисфункции с избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), подавлением синтеза простаглицина, NO (эндотелиального фактора релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов [6]. Роль оксида азота (NO) не ограничивается дилатацией локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление ЛПНП, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина и др. Изменения мелких сосудов у больных сахарным диабетом характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламелина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ. Окислительный стресс –

это один из наиболее важных факторов развития поздних осложнений сахарного диабета. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются: гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. «Мишенью» для свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию NO повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта у больных диабетом резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина [9]. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому преобладают прооксидантные факторы. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбата нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока [9].

В 2001 году Майкл Браунли описал новый взгляд на механизм развития нарушений метаболизма, приводящих к поражению *vasa nervorum* и нервных волокон. Патологический процесс в эндотелии, сосудистой стенке и нервном волокне связан с блокадой гексоаминового пути утилизации глюкозы и накоплением глюкозо-6-фосфата. Повышенное образование глюкозо-6-фосфата способствует активизации про-

Классическим представителем лекарственной формы α -липоевой кислоты является препарат Эспа-липон (Esparta GmbH, Германия). Эспа-липон это не только антиоксидант, это препарат с хорошими дезинтоксикационными и гепатопротекторными свойствами, что чрезвычайно важно для пациентов с сахарным диабетом.

теинкиназы C и образованию большого количества продуктов избыточного гликирования (AGEs), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и нарушению функции нервных волокон. Причиной блокады обмена глюкозы у больных сахарным диабетом является разрушение митохондриальной ДНК супероксидным анионом в результате окислительного стресса [12]. Первую клиническую классификацию диабетической нейропатии предложил В. М. Прихожан (1981), описав центральную и периферическую (ПДН) формы, острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы [3]. В 1998 г. в Сан-Антонио была принята классификация, подразделяющая ДН на доклиническую и клиническую стадии. Эта классификация ориентирует врачей на возможность профилактических лечебных мероприятий. Клинические проявления диабетической полинейропатии (ДП) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1. У пациентов, страдающих СД типа 2, проявления ДН выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Явная форма ПДН проявляется у 50–70% больных. Электромиографическое исследование позволяет выявлять ПДН у 100% больных СД. Больные жалуются на онемение, боли в ногах, мышечную слабость, зябкость конечностей, парестезии. Симметрично нарушается температурная, тактиль-

Эндокринология



ная и болевая чувствительность, развивается гипо- и арефлексия. Проявлением периферических вегетативных поражений является формирование трофических нарушений вплоть до язвенных дефектов тканей, нарушения потоотделения, изменения цвета кожных покровов и др. Нейропатическая боль – одна из самых сильных страданий больных СД, которая трудно поддается лечению. Большую проблему для врача и пациента составляет диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия (ДАН). В 1986 г. D. J. Ewing выделил две группы расстройств вегетативной регуляции у больных сахарным диабетом: клинически явное и бессимптомное течение ДАН, а также впервые показал зависимость продолжительности жизни больных с ДАН и без нее. Клинические проявления ДАН настолько разнообразны, что зачастую маскируют истинную причину плохого самочувствия больного. Наиболее опасной формой ДАН является кардиоваскулярная форма. Клиническими проявлениями этой формы являются синусовая тахикардия, ригидный сердечный ритм, ортостатическая гипотония, безболевая форма стенокардии и инфаркта миокарда, характерные изменения ЭКГ – депрессия ST, удлинение интервала QT, инверсия зубца T. Недостаточная осведомленность врачей, поздняя диагностика и отсутствие терапии в ранние стадии ДАН являются причиной инвалидизации и высокой смертности больных СД. Диабетическая автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта с множественными дисфункциями на всех уровнях: рефлюкс-эзофагиты, дисфагии, тошнота, рвота, атония желудка и гастропарез, энтеропатия с усилением моторики кишечника с профузными поносами или стойкими, не поддающимися терапии запорами. Мочеполовые нарушения характеризуются эректильной дисфункцией у мужчин, мочевым рефлюксом, атонией мочевого пузыря. У больных с длительным течением сахарного диабета на фоне ДАН нарушается адре-

налин опосредованная клиника гипогликемического состояния, которое характеризуется внезапным наступлением гипогликемии и более тяжелым течением. Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Но собственная врачебная практика показывает, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии. В последние годы препараты α -липовой кислоты (Эспа-липон, Esparna GmbH) занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. α -липоевая кислота является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма. R-изомер липоевой кислоты повышает периферический захват глюкозы и тем самым уменьшает инсулинорезистентность (D. E. Estrada et al., 1996) [20]. Назначение больным СД препаратов α -липовой кислоты усиливает метаболизм глюкозы в мышцах и печени, повышает образование АТФ [10]. SH-группы восстановленной формы α -липовой кислоты предохраняют ферментные структуры клеток от окисления, усиливая собственную антиоксидантную защиту клеток. Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов. Нейротропный эффект α -липовой кислоты заключается в нормализации процессов гликолиза в нервном волокне, функции Na^+/K^+ -АТФазы и повышении антиоксидантной защиты как непосредственно, так и через ферментные и витаминные механизмы [11]. Повышается активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез оксида азота, улучшается эндоневральный кровоток. Назначение α -липовой кислоты повышает чувствительность сенсорных нейронов к фак-

тору роста нервов (Kunt et al., 2000), тем самым, восстанавливая структуру нерва и улучшая аксональный транспорт. Отмечено уменьшение активности Nf-kB фактора, усиливающего в условиях окислительного стресса выработку вазоконстрикторов. Было проведено несколько крупных исследований, посвященных эффективности и безопасности α -липовой кислоты. Исследование ALADIN (Ziegler et al., 1995) позволило определить дозу α -липовой кислоты с хорошим терапевтическим результатом. Наиболее эффективной оказалась инфузионная терапия в дозе 600 мг, при которой было отмечено улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). Исследование проводилось в течение трех недель и показало эффективность кратковременной терапии α -липовой кислотой у больных с диабетической нейропатией. Исследование ALADIN II проводилось в течение 2-х лет, оценивалось действие α -липовой кислоты на течение диабетической периферической нейропатии. Препарат назначался орально по 600 и 1200 мг. Длительное назначение показало положительное влияние на течение диабетической периферической полинейропатии и безопасность при длительном назначении α -липовой кислоты. ALADIN III (1999) – рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности курсового применения α -липовой кислоты в терапии периферической ДПН с участием 508 пациентов, которые были рандомизированы на 3 группы, сходные по клиническим характеристикам. В ходе исследования ALADIN III (1999) оценку эффективности терапии проводили с использованием показателей TSS. TSS используется для оценки степени выраженности ДПН в баллах по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб (боль, парестезии, онемение, жжение). Показатель TSS может колебаться от 0 (отсутствие симпто-



мов) до 14. В ходе исследования ALADIN III (1999) не было отмечено статистически достоверного изменения показателей TSS между группами больных, получающих α-липоевую кислоту и плацебо, как после 3-недельного курса внутривенной терапии, так и через 6 месяцев последующего лечения таблетированной формой, в дозе 1800 мг/сутки. Статистически достоверные результаты улучшения течения ДПН были показаны при оценке объективных показателей. Классическим представителем лекарственной формы α-липоевой кислоты является препарат Эспа-липон (Espanma GmbH, Германия). Эспа-липон это не только антиоксидант, это препарат с хорошими дезинтоксикационными и гепатопротекторными свойствами, что чрезвычайно важно для пациентов с сахарным диабетом. Схема лечения препаратом напрямую зависит от стадии невропатии. Пациентам с выраженным функциональным нейропатическим дефектом лечение начинают с в/в введения 600 мг препарата ежедневно (10–15 введений) с последующим переходом на пероральный прием по 300–600 мг (в зависимости от переносимости) ежедневно в течение 2–3-х месяцев. Подобные курсы терапии желательны проводить не реже 2-х раз в год. Если речь идет о проявлениях невропатии без выраженного функционального дефекта или о субклинической стадии, то можно ограничиться пероральным приемом препарата по 300–600 мг в сутки.

На кафедре эндокринологии Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова было проведено исследование, целью которого было изучение эффективности Эспа-липона у 20 больных сахарным диабетом, осложнившимся невропатией. Среди обследованных было 16 женщин в возрасте от 47 до 71 года с длительностью заболевания 10–25 лет и 4 мужчин в возрасте от 46 до 61 года с длительностью заболевания 15–25 лет. Лишь у одного больного с выраженной

диабетической полинейропатией длительность заболевания составляла 1 год. У 5 больных имелся сахарный диабет I типа, у 15 – типа II. Критериями включения больных в исследование были длительность диабетической невропатии не менее 2 лет, отсутствие явных клинических признаков макроангиопатии (теплые нижние конечности, удовлетворительная пульсация на *a. dorsalis pedis*, отсутствие связи боли с физическими нагрузками, отсутствие в анамнезе острых осложнений макроангиопатии). Учитывали также наличие сниженной вибрационной, тактильной, температурной, мышечно-суставной и болевой чувствительности.

В течение первых 3 недель в стационаре проводили общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, исследование гликемического профиля, глюкозурии и определение гликозилированного гемоглобина. Вибрационную чувствительность оценивали с помощью камертона «Riedel Seifert» на кончике большого пальца левой и правой ноги. Болевую чувствительность определяли в баллах по «шкале болей» (модифицированная шкала по Mc Greii) на обеих нижних конечностях: 0 – полное отсутствие болей, 20 баллов – очень сильные боли. Общее состояние больного оценивали с помощью анкеты «Clinical Global Impression».

Эспа-липон в течение 3 недель вводили внутривенно в виде инфузий (по 600 мг/сут.), а затем назначали внутрь (по 600 мг/сут.) на 3–6 мес.

Парестезии и дизестезии имелись у 94% больных, боли в нижних конечностях различной степени выраженности в покое – у 100%. Интенсивность болей до лечения составила в среднем $15,7 \pm 1,19$ балла. Вибрационная чувствительность была снижена у всех обследованных и составила на кончике большого пальца правой ноги $2,6 \pm 0,6$ балла, а на кончике большого пальца левой ноги – $2,9 \pm 0,47$ балла. Степень тяжести состояния рас-

Крем Бальзамед-интенсив подходит любому человеку, имеющему сухую кожу, склонную к зуду, ороговению и инфицированию, в том числе и для больных диабетом. Производится крем в Германии фирмой Эспарма, ГМБХ. В состав крема входит мочевины (10%) – необходимый компонент для поддержания водного баланса эпидермиса.

ценена как средняя у 9 больных, значительная у 10 и серьезная у 1. В результате лечения α-липоевой кислотой уже во время второго визита отмечено статистически достоверное ($p < 0,0001$) увеличение вибрационной чувствительности на кончике большого пальца правой и левой ноги и уменьшение интенсивности болей.

Боли в нижних конечностях полностью исчезли через 4–5 мес. лечения у 5 больных и значительно уменьшились у остальных. Улучшение показателей вибрационной чувствительности, достигавшее максимума через 3 мес., выявлено у всех больных. В дальнейшем, несмотря на продолжение лечения, вибрационная чувствительность не менялась. Практически у всех больных исчезли парестезии. Положительная динамика указанных нарушений способствовала улучшению качества жизни больных.

Показатели липидного обмена на протяжении всего периода лечения оставались практически постоянными. Сахароснижающую терапию почти не меняли; у некоторых больных дозы сахароснижающих препаратов даже несколько уменьшили. Тем не менее, у больных отмечено постепенное снижение уровня гликозилированного гемоглобина HbA1 и HbA1c в плазме крови. Это позволяет предположить, что α-липоевая кислота снижает скорость гликозилирования белков в организме, что и приводит к уменьшению со-

Эндокринология



В состав крема Бальзамед-интенсив входят природные антиоксиданты, масла, экстракты лечебных трав и мочевины, нормализующие водно-липидный баланс кожи, стимулирующие кровообращение, микроциркуляцию и основные функции кожи.

Эндокринология

держания гликозилированного гемоглобина [22].

Таким образом, α -липоевая кислота (Эспа-липон) оказывает положительное влияние на течение диабетической нейропатии и может использоваться в комплексной терапии сахарного диабета, осложнившегося нейропатией.

Механизм трофических нарушений кожи нижних конечностей у больных сахарным диабетом и возможность лечения или предупреждения этих проявлений представляет не менее важную задачу для врача, чем глубокое изучение нейропатических поражений.

Нервная трофика – это такое действие нервов на ткань, в результате которого меняется обмен веществ в ней в соответствии с потребностями в каждый данный момент [5]. Это значит, что трофическое действие нервов тесно связано с другими их функциями (чувствительной, моторной, секреторной) и вместе с ними обеспечивает оптимальную функцию каждого органа. Сухость кожи (ксероз), гиперкератозы, трещины являются благоприятным условием для инфекции. Ксероз кожи стоп – не просто косметическая проблема, а звено патогенеза синдрома диабетической стопы. У больных сахарным диабетом сухость кожи стоп медленно устраняется под действием обычных косметических средств, что связано с нарушением трофического эффекта вегетативных нервных волокон. В тканях при нарушении иннервации возникают суще-

ственные морфологические изменения. В коже или слизистых последовательно развиваются все стадии воспаления. В итоге развивается язва, не имеющая тенденции к заживлению. Исследование тонкой структуры показало изменение органелл. Митохондрии уменьшаются в количестве, их матрикс просветляется. Очевидно, с этим связано нарушение окислительного фосфорилирования и Ca_2^+ -аккумулирующей способности митохондрий, а вместе с этим и энергетических возможностей клетки. В денервированных тканях снижается митотическая активность. Устранение инфекции, травмы, высыхания не предотвращает процесс, но замедляет его развитие [15, 16].

Что касается функциональных расстройств при развитии нейродистрофического процесса, то последствия денервации будут разными в зависимости от того, о какой ткани идет речь. Например, скелетная мышца при денервации утрачивает свою главную функцию – способность сокращаться. Сердечная мышца сокращается даже при перерезке всех экстракардиальных нервов. Слюнная железа будет секретировать слюну, но характер ее уже не будет зависеть от вида пищи. Сказанное просто и понятно. Гораздо интереснее то обстоятельство, что денервированная ткань реагирует на многие гуморальные факторы иначе, чем нормальная. Речь идет прежде всего о медиаторах нервной системы. В свое время В. Кеннон (1937) установил, что скелетные мышцы, лишённые симпатических нервов, реагируют на адреналин не меньше, а больше, чем в норме, те же мышцы, отъединённые от моторных (холинэргических) нервов, реагируют на ацетилхолин сильнее, чем в норме. Так был открыт закон денервации, что означает повышенную чувствительность денервированных структур. В частности, это связано с тем, что холинорецепторы, которые в нормальных мышцах со-

средоточены только в области мионевральных синапсов, после денервации появляются на всей поверхности мембраны миоцита. Теперь известно, что необычность ответа денервированных структур состоит не только в повышении, но и в извращении, когда, например, вместо расслабления сосудистых мышц получается их сокращение. Легко представить, что это будет означать, например, для сосудов, для кровообращения [5].

Процесс осложняется тем, что вслед за чисто нейротрофическими изменениями подключаются нарушения крово-и лимфообращения (микроциркуляция), а это влечет за собой гипоксию. Таким образом, патогенез неврогенных дистрофий сегодня представляется как сложный, многофакторный процесс, который начинается с того, что нервная система перестает «управлять обменом веществ» в тканях, а вслед за этим возникают сложные нарушения метаболизма, структуры и функции [19].

Основным лечением больных сахарным диабетом и лечением, предупреждающим развитие осложнений, является компенсация углеводного обмена. Фармакологическая промышленность предлагает лекарственные препараты для лечения больных с ДПП. Это препараты липоевой кислоты, витамины группы В, обладающие сильным антиоксидантным эффектом, позволяющие улучшить структурные и функциональные свойства нервного волокна. При индивидуальном общении врача с пациентом или при проведении школы диабета обязательным является обсуждение вопроса ухода за ногами. Специально для больных сахарным диабетом была разработана инновационная линия косметических средств на основе мочевины – Бальзамед-интенсив (производитель Эспарма ГМБХ, Германия). Мочевина, она же карбамид, она же *urea* (лат.), – основной активный компонент урины и пота. Без нее кожа засохла бы, как

БАЛЬЗАМЕД – для ног защиты лучше нет!

Базовый и интенсивный составы для ухода за кожей стоп при:

- сухости, шелушении и трещинах
- трофических нарушениях и раздражениях
- сухости кожи стоп при сахарном диабете*

Стратегия круглосуточного ухода за стопами:

Днем:
BALSAMED

На ночь:
BALSAMED intensiv

Втирают легкими массирующими движениями в кожу стоп, особое внимание уделяя участкам с трещинами, мозолями, гиперкератозом и участкам испытывающим механические нагрузки (подвергающиеся трению и испытывающих избыточное давление).



*О.В. Удовинченко, Е.В. Бублик, СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БАЛЬЗАМЕД-ИНТЕНСИВ И ТРАДИЦИОННОГО КРЕМА ПРИ СУХОСТИ КОЖИ СТОП У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОТКРЫТОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ), Сахарный диабет, 2007, №1, с. 42-44, Эндокринологический центр Юго-Западного административного округа, Москва



www.esparma-gmbh.ru



115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71

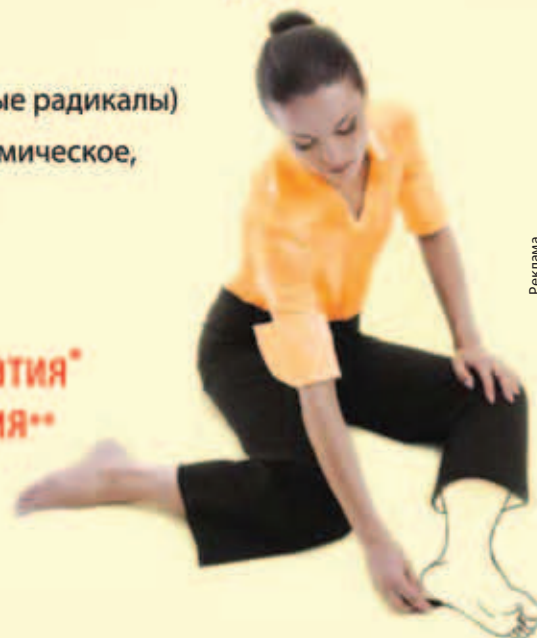
ЭСПА-ЛИПОН Всё в наших руках!

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота:

- естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- улучшает трофику нейронов
- применение на основе данных доказательной медицины:



Диабетическая полинейропатия*
Алкогольная полинейропатия**



Реклама

*исследования ALLADIN, ALLADIN III, SYDNEY и NATHAN II. **Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



осенний лист. Мы потеем, пот испаряется, а мочевина остается на поверхности кожи, абсорбируя влагу из воздуха и сохраняя ее в роговом слое. Если коже не хватает собственной мочевины, она начинает раздражаться, шелушиться и трескается. В таких случаях призывают на помощь мочевину, содержащуюся в косметических препаратах. Маленький молекулярный вес мочевины позволяет ей легко проникать не только в роговой слой, но и в более глубокие слои эпидермиса. При этом она не только удерживает влагу, но и служит проводником других активных веществ, включаемых в препараты [14, 17].

Наряду с тем, что клетки эпидермиса вырабатывают микроскопические вещества – полисахариды, мочевина помогает клеткам эпидермиса абсорбировать водяные пары из воздуха и проникать в кератин, в результате чего кожа приобретает розоватый оттенок [14].

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

Был проведен сравнительный анализ эффективности препарата Бальзамед-интенсив и традиционного крема при сухости кожи стоп у больных сахарным диабетом [21]. В исследовании участвовали 45 пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2 с сухостью кожи стоп, не вызванной дерматологическими заболеваниями. Больные в группах не различались по возрасту, длительности сахарного диабета и тяжести заболевания и степени выраженности изменений кожи стоп. Лечение проводилось в течение двух месяцев, после чего оценили результаты лечения. У больных, получивших лечение Бальзамед-интенсив,

отмечалось достоверно более выраженное уменьшение проявлений диабетического ксероза в среднем на 44% против 22% у больных, получивших лечение другим косметическим средством.

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

В чем же состоит принципиальное отличие серии Бальзамед-интенсив от других средств по уходу за сухой кожей? В нор-

ме необходимое количество мочевины выделяется через поры с потом, оседает на коже после его испарения и способствует удерживанию воды в роговом слое. Крем Бальзамед-интенсив подходит любому человеку, имеющему сухую кожу, склонную к зуду, ороговению и инфицированию, в том числе и для больных диабетом. Производится крем в Германии фирмой Эспарма, ГМБХ. В состав крема входит мочевина (10%) – необходимый компонент для поддержания водного баланса эпидермиса. При некоторых заболеваниях (например, при диабете) собственной мочевины не хватает, что приводит к сухости и повышенной чувствительности кожи к травмам и раздражению. Крем Бальзамед-интенсив прошел дерматологический контроль и имеет нейтральный уровень pH.

Следует помнить, что крем Бальзамед-интенсив является косметическим средством, а не лекарством, и не устраняет причину кожных проблем. Задача крема – улучшить состояние кожи, нормализовать ее функции и предотвратить развитие возможных осложнений. Отсюда следует, что для достижения стойкого положительного эффекта этим средством следует пользоваться регулярно. Крем для ног рекомендуется применять один раз в день, следует наносить только на чистую кожу легкими массирующими движениями. В состав крема входят природные антиоксиданты, масла, экстракты лечебных трав и мочевина, нормализующие водно-липидный баланс кожи, стимулирующие кровообращение, микроциркуляцию и основные функции кожи. Соблюдение правил гигиены, удобная обувь и регулярное использование крема Бальзамед-интенсив позволит людям, страдающим этим тяжелым заболеванием, избежать формирования диабетической стопы и сохранить здоровье своих ног.



XII Всероссийский научно-образовательный форум

Кардиология

15–17 февраля

Москва,

Гостиница «Рэдиссон-Славянская»

2011

Организаторы

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



МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66 www.medexpo.ru

e-mail: expo@medexpo.ru

www.cardiology-congress.ru

Информационный партнёр



Сандостатин ЛАР – эффективный и безопасный подход к терапии акромегалии

А.М. Мкртумян, А.В. Андреева

Во все времена люди с выдающимися особенностями тела отличались необычной внешностью и пользовались популярностью среди окружающего населения. Люди с большим ростом, непропорциональными большими и грубыми частями тела и лица, с огромными руками и неимоверной силой восхищали и привлекали к себе внимание.

Они становились объектами народного умиления и созерцания, в частности на цирковой арене и театральных подмостках. Все перечисленные изменения человеческого тела происходили под влиянием патологической секреции гормона роста. Сегодня известны две формы нарушения метаболического влияния данного гормона: гигантизм и акромегалия.

В XX веке данные виды патологии не стали новыми формами неизвестного заболевания. Известные факты истории говорят нам о реальных гигантах и акромегалах прошлых веков. Среди гигантов наиболее широкую популярность получили ирландец Корнелиус Магран, Патрик О'Брайн (2,46 м), Чарльз Берн (2,30 м) и нынешние гиганты Александр

Сизоненко (2,40 м), Леонид Стадник (2,55 м) [1]. Среди акромегалов прошлых веков хотелось бы выделить особенности облика египетского фараона Эхнатона X из XVIII династии (1372–1354 г. до н.э.). Судя по изображениям, фараон явно имел признаки заболевания. В истории древнего Рима есть упоминание об императоре Гае Юлии Вере Максимин. Исторические факты утверждают, что его рост составлял 2,60 м, а на сохранившихся монетах с его изображениями выделяются грубые черты лица [1]. История изучения акромегалии уходит своими корнями далеко в прошлое. С появлением новых представлений о строении человеческого тела (16 век н.э.), о гистоморфологических особенностях строения тканей, о строении органов внутренней секреции и изучении выделяемых ими биологически активных веществ изменялись представления и о данной патологии. Характерный симптомокомплекс уже четко описывался с 1772 года, но определение и название эта болезнь получила от Пьера Мари только в 1886 году [2].

Действительно, научный прорыв в изучении акромегалии произошел на рубеже XIX–XX веков, когда было доказано наличие гипофизарных гормонов. Дальнейшие исследования гипофиза и его влияния сводились к точному со-

отношению его патологии с акромегалией, а затем и к нахождению путей лечения выявленной причины данной нозологии. Поиск оптимального лечения всегда оставался одной из первоочередных задач изучения акромегалии.

Классификация и дефиниция

Причиной акромегалии в 95% случаев является избыточная секреция СТГ (соматотропного гормона) аденомой гипофиза, не ассоциированной с генетическими заболеваниями эндокринной системы. Гистоморфологически данная аденома может быть соматотропиномой, соматопролактиномой, маммосоматотропиномой или карциномой из соматотрофов. Гиперсекреция СТГ возникает вследствие генных мутаций на уровне α -субъединиц G-белка, под влиянием которого происходит пролиферация опухолевых клеток и повышение секреторной активности. В остальных 5% случаев акромегалия является одним из проявлений наследственных генетически опосредованных заболеваний в рамках следующих нозологий: 1) МЭН-1 синдром; 2) синдром Мак-Кьюна-Олбрайта; 3) Карни комплекс.

С появлением в арсенале МРТ технологий были предложены современные классификации аденом по размеру и расположению относительно турецкого седла.



Классификация по размеру опухоли: микроаденомы менее 10 мм, макроаденомы более 10 мм, гигантские аденомы более 40 мм.

На основании особенностей расположения в гипофизе используется классификация Hardy:

- 0 степень: эндоселлярная аденома;
- I степень: интраселлярная аденома с локальным разрушением турецкого седла;
- II степень: макроаденома, полностью заполняющая турецкое седло;
- III степень: макроаденома с локальной деструкцией дна турецкого седла и инвазией сфеноидального и кавернозного синусов;
- IV степень: макроаденома с тотальным разрушением турецкого седла и локальной инвазией.

Клинические и диагностические особенности акромегалии

Диагностика акромегалии в современной медицине не представляет особых трудностей. Для уточнения диагноза врачу достаточно оценить клиническую картину с подтверждением специфических лабораторных данных и картины инструментальных исследований [2].

Клиническая картина представляет собой характерный симптомокомплекс. Жалобы пациента на изменение внешности ассоциированы в первую очередь со снижением качества жизни. Характерные изменения внешности, особенно увеличение кистей и стоп, можно заметить даже при незначительном повышении СТГ. Тем не менее, в связи с медленно прогрессирующим течением заболевания, «тихим» появлением разных симптомов, не вызывающих на ранних стадиях дискомфорта у пациентов, болезнь часто остается нераспознанной: диагноз устанавливают только через 8–9 лет после появления первых признаков заболевания.

Основные субъективные и объективные признаки акромегалии и частота их встречаемости представлены в таблице 1.

Причиной инвалидизации пациентов чаще всего становятся осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, кардиомиопатии,

нарушения проводимости), костной системы (деформации костей и суставов), дерматопатии, метаболические нарушения (сахарный диабет, гиперпролактинемия, снижение фертильности, либидо и потенции), патология нервной системы.

Основные специфические параметры для диагностики акромегалии включают определение СТГ и инсулинподобного ростового фактора – 1 (ИРФ-1) натощак или в любое время в течение дня. Важное значение ИРФ-1 в патогенезе акромегалии и его корреляцию соответственно тяжести клинической картины установили еще в 1979 году.

Известно, что СТГ стимулирует выработку множества ростовых факторов (соматомединов), в том числе соматомедина С (а именно ИРФ-1), который вырабатывается в печени, а также других периферических ростовых факторов, особенно в костях и хрящевой ткани, под действием которых происходит пролиферация указанных тканей, гиперпродукция коллагена, что объясняет в конечном итоге клиническую картину заболевания.

Сегодня диагностика акромегалии часто осуществляется на амбулаторном этапе, где достаточно ограничены возможности проведения функциональных проб и практически невыполнимы многократные заборы крови. Часто не совсем корректным – однократным – определением уровня СТГ врач-эндокринолог отдаляет диагностику заболевания на несколько лет. Однократное определение уровня СТГ не обладает диагностической ценностью ввиду его импульсной секреции, короткого периода полужизни, перекрестных концентраций СТГ у больных и здоровых людей. Наибольшего уровня концентрация СТГ в крови достигает во время сна, особенно в течение III–IV стадий. У здоровых пациентов в течение дня концентрация СТГ очень низка. У больных акромегалией уровень СТГ выше за счет того, что выбросы гормона происходят чаще, поэтому концентрация в течение дня колеблется от 1 до 100 нг/мл и, в отличие от здоровых пациен-

Таблица 1. Частота основных признаков акромегалии

1. Увеличение конечностей	100%
2. Изменение внешности	98%
3. Головная боль	86%
4. Парестезии	78%
5. Огрубление голоса	76%
6. Боли в суставах, в спине	68%
7. Отечность лица и рук	67%
8. Потливость	62%
9. Выраженное снижение работоспособности	61%
10. Нарушение менструальной функции	60%
11. Снижение либидо, потенции	37%
12. Апноэ	35%
13. Расстройство зрения	36%

тов, не снижается днем. Как правило, уровень СТГ у больных натощак повышен, однако в 30–50% случаев это повышение незначительно, при этом у 17% больных уровень СТГ остается в норме [3]. Оптимальным является частое определение СТГ с разницей в 20 минут в течение 24 часов, что позволяет четко дифференцировать здоровых от больных пациентов. Однако, как было отмечено ранее, практически это трудно выполнимо [3].

Поскольку уровень ИРФ-1 повышен почти у всех больных и он коррелирует между средней суточной секрецией СТГ, измерение этого показателя является идеальным в качестве метода предварительной диагностики. В качестве подтверждения в некоторых случаях на фоне стабильно низкого уровня СТГ ИРФ-1 оказался высоким. Циркадный ритм ИРФ-1 незначительный, в связи с чем забор крови можно проводить практически в любое время суток. Поскольку ИРФ-1 является стабильным белком, сыворотка крови пациента остается пригодной для определения ИРФ-1 в течение недели. Показатель ИРФ-1 определяется соответственно полу и возрасту (таб. 2).

В настоящее время надежным альтернативным методом диагностики является проведение функциональной пробы с глюкозой – оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) – при отсутствии в анамнезе у пациента сахарного



Таблица 2. Нормы ИФР-I в зависимости от возраста

Возрастная норма ИФР-I (нг/мл) в сыворотке крови	
Возраст, годы	Норма, нг/мл
19-24	48-450
25-29	62-280
30-39	40-280
40-49	40-256
50-59	66-310
Старше 60	118-314

диабета. В норме в ответ на гипергликемию отмечается снижение уровня СТГ. При акромегалии уровень СТГ не снижается ниже 1 нг/мл, более того в активной фазе отмечается «парадоксальный» выброс СТГ в ответ на нагрузку глюкозой. Другие ранее используемые функциональные пробы с соматотриберином и тиротриберином носят противоречивый характер, поэтому для диагностики используются крайне редко, а вернее сказать, с появлением точного определения ИФР-I не используются [3]. Итак, основные диагностические критерии акромегалии:

- повышенный уровень ИФР-I по отношению к данному полу и возрасту;
- базальный уровень СТГ более 0,4 нг/мл;
- минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ более 1 нг/мл.

Среди инструментальных методов исследования в арсенале врача сегодня присутствуют визуализирующие исследования для проведения топической диагностики: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и прицельно области гипофиза с обязательным контрастированием. Указанные методы позволяют точно локализовать процесс, выявлять микроаденомы, а также определять соотношение аденомы гипофиза с окружающими тканями при вовлечении в процесс латероселлярных структур.

Рентгенография черепа в боковой проекции остается актуальной на ранних этапах диагностики при подозрении на патологический процесс. Она позволяет выявлять грубые костные изменения при опухолевом

процессе, увеличение размеров турецкого седла, его двухконтурность. Подтверждающим акромегалию фактором является определение толщины мягких тканей стопы, величина которой выражено коррелирует с уровнем СТГ. Данный показатель определяется как толщина мягких тканей стопы (ТМТС), в норме у женщин он не превышает 20 мм, у мужчин 21 мм. При подозрении на макроаденому с экстраселлярным ростом необходимо дополнительно провести оценку состояния глазного дна и области перекреста зрительных нервов с определением полей зрения.

Поиски оптимального лечения

На сегодняшний день актуальным остается поиск оптимальной схемы комбинированного лечения. Согласно эпидемиологическим данным, наиболее значимыми предвестниками ранней инвалидизации и резистентности к лечению у больных с акромегалией являются:

- большие размеры опухоли гипофиза с экстраселлярным распространением и инвазивным ростом;
- длительность активной стадии;
- сохраняющиеся высокие уровни СТГ и ИФР-I.

Целью лечения акромегалии, как и ранее, остается ликвидация (или блокирование) избыточной продукции СТГ, нормализация секреции СТГ и ИФР-I, устранение клинических симптомов заболевания и улучшение качества жизни больного. Основными факторами, определяющими выбор метода лечения, являются размер и характер роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни СТГ и ИФР-I, возраст больного, наличие сопутствующей патологии, а также желание пациента выполнять предписания врача [3].

Существуют три метода лечения акромегалии (хирургический, лучевой и медикаментозный).

В настоящее время хирургический метод занимает лидирующие позиции в лечении акромегалии благодаря разработке технологии селективной аденомэктомии трансназально-трансфеноидальным доступом с применением эндоскопи-

ческой техники. Эндоскопический видеомониторинг, нейронавигация, МРТ-мониторинг дают возможность дифференцировать опухоль от нормальной ткани гипофиза и определять характер взаимоотношений аденомы с окружающими структурами. В случае радикального удаления опухоли у больных акромегалией очень быстро нормализуется уровень гормона роста и ИФР-I, что сопровождается существенным улучшением их самочувствия и регрессом клинических проявлений. Результаты операции зависят от размеров опухоли и характера ее распространения (при эндоселлярной ремиссия наступает в 88%, при экстраселлярной – 45%). Недостатками хирургического лечения остаются общие проблемы, связанные с инвазивными методами лечения: риск осложнений после анестезии, повреждение сосудов и структур головного мозга, ликворея, возможное нарушение зрения, развитие гипопитуитаризма. И, конечно же, главным фактором успешного лечения всегда остается квалификация хирурга, выполняющего операцию.

Другой метод лечения – облучение области гипофиза гамма-частицами (гамма-нож), протонным пучком, электронным пучком. Чаще всего данный метод лечения используется в качестве вспомогательного лечения после операции. Эффект лучевой терапии развивается в течение нескольких лет, через 5 лет уровень гормона снижается на 75% по сравнению с исходным показателем. В последнее время распространение получил метод стереотаксической радиохирургии, при котором однократно направляют луч очень большой дозы на четко ограниченную зону [2]. Хотя противопоказаний для лучевой терапии почти нет, однако показания к ней в настоящее время ограничены. Сохраняется риск потери фертильности при условии лечения молодого поколения, развития гипопитуитаризма, неврологических нарушений, лучевых некрозов, постлучевой энцефалопатии.

Разработанные в последние десятилетия высокоспецифичные препараты, избирательно подавляющие секрецию или действие СТГ, значи-

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ ПРЕПАРАТОМ САНДОСТАТИН® ЛАР

ЭФФЕКТИВНО И БЕЗОПАСНО¹⁻⁴



Сандостатин® ЛАР эффективен при применении один раз в месяц:

- в контроле уровня соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1)
- в уменьшении размеров опухоли¹⁻³
- У **68%** пациентов — снижение уровня СТГ < 2,5 нг/мл и нормализация уровня ИФР-1*²
- У **72%** пациентов происходит снижение уровня СТГ*²
- У **75%** пациентов происходит нормализация уровня ИФР-1*²
- **Уменьшение размера опухоли отмечается уже в первые 6 месяцев терапии⁴**
 - у **75%** пациентов уменьшение опухоли достигалось через 12 месяцев терапии⁴
- Хорошая переносимость в сочетании с установленным профилем безопасности^{1,3}
- Более **4 миллионов** доз препарата Сандостатин® ЛАР введено во всем мире^{†1}
- Более **6 000** опубликованных статей^{††1,5}
- Более **600** клинических исследований^{††1,5}

* По результатам клинических исследований при длительном сроке наблюдения.

† Включая исследования, проводимые по акромегалии и функционально активным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным опухолям.

†† Сочетает опыт применения короткого Сандостатина® и пролонгированных форм препарата Сандостатин® ЛАР.

Сандостатин® ЛАР/Sandostatin® LAR

Лекарственная форма: октреотид (в форме ацетата) 10 мг, 20 мг или 30 мг. Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг и 30 мг / в комплекте с растворителем (шприцы) и двумя стерильными иглами. **Показания:** • Лечение больных акромегалией в следующих случаях: когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения Сандостатина; когда отсутствует эффект от хирургического лечения, лучевой терапии (или эти методы вообще неэффективны), а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии — до полного развития эффекта последней.

• Лечение больных с симптомами эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы: карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома; ВИПомы; глюкагономы; гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона; инсулиномы, соматостатинпродуцирующие опухоли.

Дозы и способ применения: по 10–30 мг каждые 4 недели только глубоко внутримышечно, в ягодичную мышцу. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. **Предосторожности:** при развитии брадикардии возможно снизить дозу β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс. При длительном назначении Сандостатина ЛАР — контролировать функцию щитовидной железы. С осторожностью: у пациентов с инсулиномами, сахарным диабетом, при беременности. При применении Сандостатина ЛАР следует использовать надежные способы контрацепции. В период грудного вскармливания терапию препаратом следует прекратить. Необходимо регулярно проводить обследование желчного пузыря. У пациентов с дефицитом витамина B12 в анамнезе — контролировать содержание кобаламина. **Взаимодействие:** октреотид нарушает всасывание из кишечника циклоспорина и циметидина; повышает биодоступность бромокриптина. С осторожностью применять одновременно с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP 3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон. **Побочные эффекты:** очень часто (≥1/10): диарея, боль в животе, тошнота, запоры, метеоризм, головная боль, хеликопсия, гипергликемия, боль в месте инъекции препарата. Часто (≥1/100, <1/10): диспепсия, рвота, вздутие живота, стенокардия, ослабление/изменение цвета стула, головокружение, гипотиреозидизм, нарушения функции щитовидной железы (снижение в плазме крови уровня ТТГ, общего и свободного тироксина), холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия, повышение уровня печеночных трансаминаз, зуд, сыпь, оплечия, одышка и брадикардия. Иногда (≥1/1000, <1/100): дегидратация и тахикардия. При применении препарата в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: анафилактика, аллергия/реакции гиперчувствительности, крапивница, острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаза, желтуха, холестатическая желтуха, аритмия, повышение уровня щелочной фосфатазы и гаммаглобулинтрансферазы. **Форма выпуска:** микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг или 30 мг во флаконах по 1 шт. в упаковке в комплекте с 2 ампулами с растворителем (2 мл в ампуле) и устройством для введения (1 пластиковый шприц объемом 5 мл, 2 иглы 20-го калибра и 2 спиртовых тампона).

Перед назначением препарата, пожалуйста, прочтите полную инструкцию по медицинскому применению.
Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.
Регистрационное удостоверение № П N012891/01 от 07.12.2007.

Литература: 1. Data on file, Novartis Pharma. 2. Crozzi R, Attanasio R, Montini M et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 100 acromegalic patients: predictive value of short-term results? J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3090-3098. 3. Sandostatin® LAR Basic Prescribing Information, Novartis Pharma. 4. Mercado M, Borges F, Bouterfa H et al. A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR [long-acting repeatable octreotide] in the primary therapy of patients with acromegaly. J Clin Endocrinol. 2007;66:859-868. 5. Pubmed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.gov>. Accessed May 16, 2006.

Сандостатин® ЛАР
октреотид/микросферы для приготовления
суспензии для в/м введения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ФАКТАМИ

NOVARTIS
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить
в ООО «Новартис Фарма»: 115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268. www.novartis.ru

© 2010 Novartis
SAS LAR/A-(JA)-07-2010

Реклама



Пролонгированная форма октреотида – Сандостатин ЛАР – была создана в 1994 году. На сегодняшний день Сандостатин ЛАР является наиболее широко используемым в мире препаратом для лечения больных акромегалией.

эндокринология

тельно облегчили ведение больных со стойкой секрецией СТГ.

Для медикаментозной терапии акромегалии в настоящее время используются три класса перспективных препаратов: агонисты дофамина, антагонисты рецепторов гормона роста и длительно действующие аналоги соматостатина. Среди стимуляторов дофаминергических рецепторов наибольшую известность получил полусинтетический алкалоид спорыньи – бромокриптин (парлодел), вызывающий парадоксальное снижение уровня гормона роста примерно у 20% больных и менее чем у 10% снижение ИФР-1. Эффективная терапевтическая доза препарата составляла 10–20 мг/сут., однако препарат был эффективен только у 30% больных, поэтому в настоящее время в мировой практике практически не применяется, особенно в качестве монотерапии [4]. В настоящее время на смену парлоделу пришли селективные и пролонгированные D₂-агонисты дофамина – квинаголид (Норпролак) и каберголин (Достинекс). Благодаря селективному действию и отсутствию стимуляции D₁-дофаминовых рецепторов они отличаются более выраженным клиническим эффектом и меньшими побочными свойствами. Квинаголид в суточной дозе 0,3 мг способен нормализовать уровни СТГ и ИРФ-1 примерно у 40% больных. Каберголин отличается более продолжительным действием (до 72 ч.) и еще меньшим количеством побочных эффектов. В дозе от 1 мг до 3,5 мг в неделю эффективность каберголина подтверждена в 28–50% случаев [2].

Среди побочных эффектов D₂-агонистов дофамина – желудочно-ки-

шечные расстройства, нарушения сна, ортостатическая гипотония, аритмии, периферический вазоспазм. Основное применение агонисты дофамина получили при смешанной аденоме гипофиза (соматопрولاктинома) с умеренной функциональной активностью, то есть при сочетании повышенных уровней СТГ и пролактина.

В последнее время широкое распространение в терапевтической практике получили синтетические аналоги соматостатина. Соматостатин является одним из самых главных ингибиторов гормональной активности, подавляет базальную и стимулированную секрецию гормона роста, а также в меньшей степени – ТТГ, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина. Многочисленные эффекты соматостатина опосредуются через специфические рецепторы, расположенные в головном мозге, передней доле гипофиза, эндокринной и экзокринной частях поджелудочной железы, в серозной оболочке желудочно-кишечного тракта, легких, в органах иммунной системы.

Выделяют 5 подтипов специфических рецепторов, локализованных в различных тканях организма и функционально связанных посредством G-белка с системой внутриклеточных мессенджеров:

- подтип 1 располагается в ЦНС, легких, желудочно-кишечном тракте;
- подтип 2 – в ЦНС, гипофизе и желудочно-кишечном тракте;
- подтип 3 – в ЦНС и поджелудочной железе;
- подтип 4 – в ЦНС и легких;
- подтип 5 – только в гипофизе [4].

В 81% случаев СТГ-продуцирующая аденома гипофиза экспрессирует на своей поверхности пятый подтип соматостатиновых рецепторов [2]. Свойство соматостатина ингибировать функциональную и пролиферативную активность клеток в дальнейшем было использовано при разработке его лекарственных форм. Использование нативного соматостатина оказалось невозможно ввиду его короткого периода полужизни (< 3 мин.). В результате появились селективные аналоги природ-

ного соматостатина. Октреотид (Сандостатин) – первый аналог соматостатина, используется в практике с 1984 года, подавляет секрецию гормона роста в 45 раз сильнее нативного соматостатина. Препарат имеет высокое сродство ко 2-му подтипу рецепторов и во все не связывается с 1-м и 4-м подтипами соматостатиновых рецепторов. Продолжительность его действия – 8 часов, поэтому препарат вводится 3 раза в сутки подкожно. Обычно разовая доза Сандостатина равняется 100–200 мкг на одну инъекцию. Как показали исследования, Сандостатин дает быстрый и стойкий клинический эффект в 50–100% случаев (уменьшение степени проявления клинических симптомов).

В связи с необходимостью ежедневных многократных инъекций Сандостатина были сделаны вполне успешные попытки улучшить фармакологические свойства препарата, а именно создать препарат с большей продолжительностью действия.

Пролонгированная форма октреотида – Сандостатин ЛАР – была создана в 1994 году. Субстанция октреотида (10, 20, 30 мг), смешанная с полимерным матриксом (DL-лактит-ко-гликолид + стерильный маннитол), заключена на поверхности и внутри микросферы. После внутримышечного введения происходит постепенное высвобождение активного вещества из микросфер с последующей деградацией полимерной основы. Благодаря высвобождению с поверхности микросфер происходит быстрое нарастание концентрации препарата с последующим снижением и вновь нарастанием концентрации через 7 дней за счет выделения активного вещества из центральной части микросферы. Таким образом, препарат контролирует процессы секреции гормона роста в течение 28–32 дней после однократной инъекции. На сегодняшний день Сандостатин ЛАР является наиболее широко используемым в мире препаратом для лечения больных акромегалией [8].

По данным проведенных исследований, терапия Сандостати-



ном ЛАР приводит к полному исчезновению симптомов в 47–81% случаев, нормализация ИРФ-I была выявлена в 66–88% случаев. У всех пациентов наблюдалось улучшение самочувствия и качества жизни. Терапия Сандостатином ЛАР приводила к обратному развитию нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: снижению артериальной гипертензии, регрессу кардиомиопатии, уменьшению ночных апноэ. Достижение стабильно нормального уровня ИРФ-I в течение 1 года приводит к практически полному восстановлению миокарда левого желудочка. Одним из основных свойств данной группы препаратов является способность вызывать уменьшение размеров аденомы за счет подавления пролиферативных процессов через соматостатиновые рецепторы. Были отмечены результаты, что в 97,8% случаев отмечен надежный уверенный контроль над размером опухоли [2]. При этом при терапии Сандостатином ЛАР был отмечен максимальный эффект: уменьшение размеров опухоли у 80% больных в группе первичной терапии, у 28% больных в группе дополнительной терапии. Для сравнения при терапии ланреотидом в группе первичной терапии эффект был достигнут у 31%, при терапии октреотидом эффект был получен в 51% случаев также в группе первичной терапии. Также на фоне терапии Сандостатином ЛАР обеспечивается стабильный гормональный контроль. На фоне нескольких лет постоянной терапии Сандостатином ЛАР уровень ИРФ-I снижается до нормальных значений в 75% случаев. По данным клинических исследований через 12 месяцев терапии количество больных

с нормальным уровнем ИРФ-I составляет 60%, а через 36 месяцев – 79%. Данные цифры отражали динамику стабилизации гормонального фона на том же уровне, что и после радикального хирургического вмешательства в случае эндоселлярных аденом [9].

Побочное действие аналогов соматостатина сводится к незначительной брадикардии, переходящим болям в животе, тошноте, метеоризму, стеаторее. Оно наиболее выражено после 1-й инъекции и нивелируется при продолжении лечения. Также возможно появление камней в желчном пузыре с необходимой оценкой УЗИ-картины.

Таким образом, синтетические аналоги соматостатина эффективны в качестве первичного метода лечения, особенно при противопоказаниях к операции или отказе от нее, а также у больных пожилого возраста. Учитывая, что более чем у 80% больных на фоне длительной терапии Сандостатином ЛАР происходила нормализация уровней СТГ и ИРФ-I и уменьшение опухоли, были расширены показания для данного вида терапии и открыта возможность применять его в качестве предоперационной подготовки с целью уменьшения размеров опухоли для проведения операции не транскраниальным, а более щадящим трансназальным доступом и уменьшить тем самым число возможных послеоперационных осложнений.

Кроме того, Сандостатин ЛАР назначается больным, перенесшим лучевую терапию, на период, необходимый для наступления положительного эффекта облучения [6].

В настоящее время принята следующая схема лечения акромегалии Сандостатином ЛАР:

- для оценки эффективности и индивидуальной переносимости препарата первоначально в течение 2 недель назначается октреотид (Сандостатин) подкожно по 100–200 мкг 3 раза в день;
- при положительном эффекте и отсутствии выраженных побочных реакций Сандостатин ЛАР вводится в дозе 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев;
- через 3 месяца осуществляется оценка основных показателей (СТГ и ИРФ-I);
- если отмечается положительный клинический эффект наряду со значительным снижением уровня СТГ (< 1 нг/мл) и нормализацией содержания ИРФ-I – дозу препарата снижают до 10 мг/28 дней;
- если уровень СТГ под влиянием препарата снижается < 5 нг/мл, но остается > 1 нг/мл, дозу препарата оставляют прежней (20 мг/28 дней);
- если отсутствует нормализация СТГ и ИРФ-I – дозу препарата увеличивают до 30–40 мг/28 дней;
- если в течение 3–6 месяцев не достигнута положительная динамика – решается вопрос об оперативном лечении.

В дальнейшем проводят регулярный контроль клинических и биохимических показателей, включая определение уровней СТГ и ИРФ-I, для оперативной коррекции дозы и возможной смены тактики лечения, а также контроль МРТ для оценки динамики уменьшения аденомы.

Убедительно доказано, что применение аналогов соматостатина достоверно увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни пациентов с акромегалией независимо от степени тяжести заболевания.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Литература →
С. 88

Современные аспекты применения десмопрессина в лечении несахарного диабета

к.м.н. Л.М. Добровольская, д.м.н. Ю.Ш. Халимов, С.И. Попов

Вазопрессин, или антидиуретический гормон, является самым важным регулятором водно-электролитного обмена в организме человека: его функция заключается в поддержании осмотического гомеостаза и объема циркулирующей жидкости. За последние годы благодаря существенному прогрессу в области физиологии и биохимии вазопрессина появились новые клинические подходы к диагностике и лечению заболеваний, связанных с избытком или недостаточностью этого гормона.

Несахарный диабет (НСД) – заболевание, характеризующееся выделением большого количества мочи с низкой относительной плотностью, гиперосмолярностью плазмы и жаждой. НСД гетерогенен и объединяет несколько заболеваний с разной этиологией, для которых характерна гипотоническая полиурия. К заболеваниям группы НСД относятся:

- гипоталамический (центральный или нейрогипофизарный) несахарный диабет – связан с нарушением секреции вазопрессина нейрогипофизом и, как правило, его синтезом в нейронах гипоталамуса;
- нефрогенный несахарный диабет – обусловлен неадекватным ответом почек на вазопрессин;
- транзиторный несахарный диабет беременных – развивается

вследствие ускорения метаболизма вазопрессина;

- первичная полидипсия – вызвана неадекватно большим употреблением жидкости [5, 6].
- К редким формам НСД относятся:
- синдром церебральной потери соли (обусловленный гиперпродукцией предсердного натрийуретического фактора) [37];
 - функциональный НСД у детей первого года жизни;
 - ятрогенный НСД (бесконтрольный прием диуретиков, препаратов, нарушающих действие вазопрессина – демеклоциклин, препараты лития, карбамазепин) [5].

В зависимости от механизма развития различают врожденный, приобретенный и идиопатический НСД, в зависимости от степени тяжести – полный и частичный НСД [11].

Точных данных относительно общей распространенности несахарного диабета нет. Приобретенная форма заболевания выявляется у 3–5% нейрохирургических пациентов, но среди больных с поражением гипоталамо-гипофизарной области его частота может быть существенно выше. Встречаемость врожденных форм НСД значительно ниже и не превышает 30% от общего числа заболевших. Заболевание может выявляться в любом возрасте, однако чаще развивается в интервале 20–40 лет. Несколько чаще болеют мужчины, среди пациентов с X-сцепленными наследственными формами мужчины преобладают [11].

Вазопрессин синтезируется в телах нейронов, образующих супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса, для транспортировки связывается с белком-носителем нейрофизинном. Комплекс вазопрессин-нейрофизин в виде гранул транспортируется к терминальным расширениям аксонов нейрогипофиза и среднего возвышения, где и накапливается. Физиологическую регуляцию синтеза и секреции вазопрессина осуществляют две системы – контроля осмотического давления плазмы и контроля артериального давления/объема циркулирующей крови. Концентра-



ция вазопрессина в крови может меняться при приеме различных медикаментов (таб. 1). Барорецепторы, реагирующие на высокое артериальное давление (АД), располагаются в каротидных синусах и дуге аорты, а рецепторы объема циркулирующей крови, реагирующие на низкое АД – в предсердиях и легочных венах. Аfferентные импульсы от них идут в ствол головного мозга через IX и X пару черепных нервов. Импульсы угнетают крупноклеточные нейроны, что приводит к активации секреции вазопрессина. Осморорецепторы головного мозга при повышении осмотического давления плазмы вызывают быстрое увеличение концентрации вазопрессина в плазме крови за счет высвобождения его из запасов в задней доле гипофиза. Секрецию вазопрессина и жажду также может вызвать увеличение объема внеклеточной жидкости. Считается, что объем циркулирующей крови на фоне увеличения секреции вазопрессина под воздействием аfferентной импульсации от барорецепторов изменяется значительно меньше, чем под воздействием импульсов от осморорецепторов [6]. Далее вазопрессин действует на свой основной орган-мишень – почки. Гормон связывается с V-рецепторами вазопрессина 2 типа, расположенными на базальной мембране эпителиальных клеток собирательных трубочек. С помощью цАМФ-опосредованного механизма происходит фосфорилирование аквапоринов-2 протеинкиназой А, которые выходят из внутриклеточного депо и встраиваются в апикальную мембрану; проницаемость апикальной мембраны для воды увеличивается. Из клеток собирающих канальцев вода через аквапорины базальной мембраны 3 и 4 переходит в почечный интерстиций и в конечном итоге в циркуляторное русло.

В основе центрального несахарного диабета, как правило, лежит нарушение синтеза, транспортировки или высвобождения вазопрессина. Основные клинические симптомы болезни – полиурия, полидипсия и связанное

Таблица 1. Факторы, влияющие на секрецию вазопрессина

Стимулирующие	Угнетающие
Физиологические <ul style="list-style-type: none"> ■ Тошнота ■ Острая гипогликемия ■ Жажда ■ Стресс (болевого, эмоциональный) ■ Физическая нагрузка ■ Ренин-ангиотензиновая система Фармакологические <ul style="list-style-type: none"> ■ Ацетилхолин ■ Никотин ■ Апоморфин, морфин (высокие дозы) ■ Ангиотензин ■ Адреналин ■ Гистамин ■ Брадикинин ■ Инсулин 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Норадреналин ■ Алкоголь ■ Флуфеназин ■ Галоперидол ■ Дипразин ■ Дифенин ■ Глюкокортикоиды ■ Предсердный натрийуретический гормон
Robertson G.L, 1985; с изменениями Мельниченко Г.А., Петеркова В. А., Фофанова О. В., 2003	

с ними нарушение сна. Клиническая картина центрального несахарного диабета часто возникает внезапно, с неутолимой жажды в течение дня и ночи, сочетающейся с желанием употреблять холодные жидкости [6]. При объективном исследовании могут выявляться симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых, уменьшение слюно- и потоотделения. Систолическое АД чаще нормальное или немного понижено в сочетании с повышением диастолического АД.

Несмотря на часто неоспоримую яркость клинической картины, не следует переоценивать эти симптомы. Прежде всего, необходимо подтвердить наличие полиурии, например, назначить сбор суточной мочи, анализ мочи по Зимницкому. Для несахарного диабета характерна постоянно низкая осмоляльность (< 300 мосм/кг) или относительная плотность мочи (< 1005 г/л). У большинства пациентов функциональное состояние центра жажды полностью сохранено, в связи с чем нормонатриемия и нормальная осмоляльность крови у этих пациентов поддерживаются путем потребления жидкости, адекватной потерям. Биохимические изменения становятся очевидными только при ограничении доступа больных к воде и при патологии центра жажды [12]. При ограничении питьевого режима у больных НСД

обычно имеется гипернатриемия (широко варьирующая за пределами нормальных показателей), тогда как у пациентов с первичной полидипсией концентрация натрия в сыворотке постепенно становится меньше нижней границы нормы. Однако у больных указанных групп выявляют различия в концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, которая при центральном несахарном диабете повышается в результате умеренного сокращения объема циркулирующей жидкости и отсутствия эффектов вазопрессина на V₁-рецепторы в почках, активация которых в норме приводит к увеличению клиренса уратов.

Для центрального НСД одним из важных дифференциальных признаков является повышение уровня мочевой кислоты более 5 мкг/дл. Диурез, превышающий 18 л, с высокой степенью вероятности указывает на первичную полидипсию, поскольку это значение превышает количество мочи, поступающей в норме в собирательные трубочки. Большинство пациентов с центральным НСД имеют умеренно выраженную дегидратацию, у них снижена скорость клубочковой фильтрации и объем экскретируемой мочи не превышает 6–12 л/день. Если же заболевание проявляется сразу после хирургического вмешательства в области гипоталамуса/гипофиза или после травмы головы (особенно с переломом черепа и потерей со-

Эндокринология

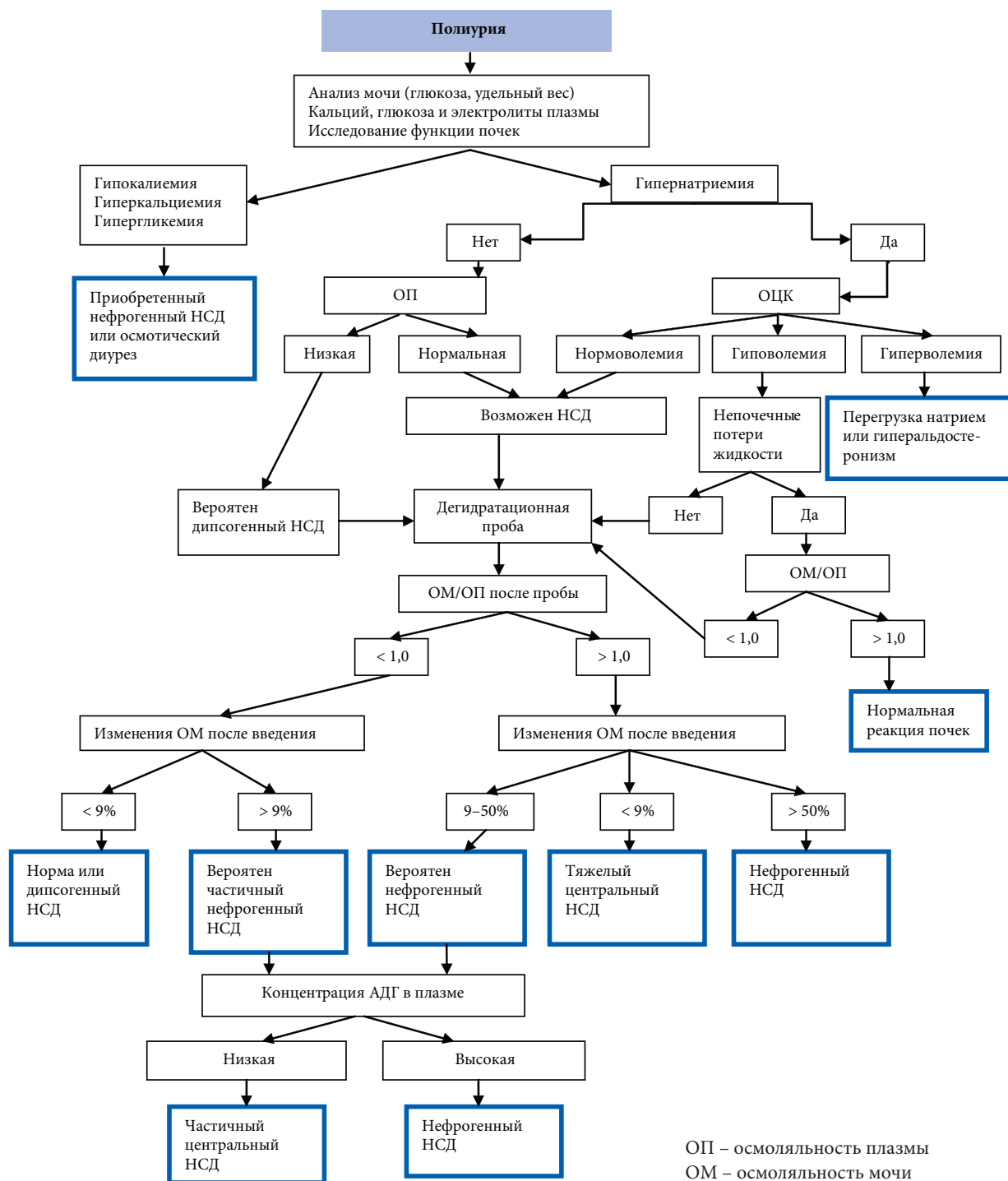


Рис. 1. Дифференциальная диагностика полиурических синдромов (no S. Zane Burday, W.F. Streck. *Diabetes Insipidus and SIADH*. In W.F. Streck, D.H. Lockwood (eds). *Endocrine Diagnosis: Clinical and Laboratory Approach*. Boston: Little, Brown, 1983)

знания) с развитием таких симптомов, как полиурия или полидипсия, то диагноз центрального НСД более чем вероятен [6].
Общепринятым методом верификации диагноза НСД остается дегидратационная проба, при проведении которой в норме

стимулируется высвобождение вазопрессина, на фоне низкой плотности и осмотического давления мочи. Дегидратационная проба – наиболее часто используемый в клинической практике метод исследования при синдроме полиурии (рис. 1), проводится

в стационаре и включает оценку изменения концентрации вазопрессина в плазме крови, а также ответа на введение экзогенного вазопрессина или его аналога – десмопрессина [8]. Если у пациента достаточно выраженная полиурия, пробу следует начинать ве-



чером, когда наибольшая часть мочи уже выделится перед исследованием. Если пациент указывает на выделение большого количества мочи в ночное время, лучше всего проводить пробу днем, когда пациента можно наблюдать.

Перед исследованием больной должен опорожнить мочевой пузырь, после чего регистрируют его массу тела. Затем берут образец сыворотки крови для измерения концентрации натрия и запрещают употреблять что-либо внутрь (естественно, никакой жидкости) во время проведения пробы. Затем регистрируют каждое мочеиспускание и измеряют осмотическое давление мочи. Пациента взвешивают после выделения каждого литра мочи. Когда при двух последовательных измерениях регистрируют изменение осмотического давления мочи (но не более чем на 10%) и/или пациент теряет 2% массы тела, берут анализ крови на содержание натрия, ее осмотическое давление и концентрацию вазопрессина. Сразу после взятия крови пациенту внутривенно или внутримышечно вводят 2 мкг десмопрессина, после чего каждый час в течение еще 2 часов регистрируют диурез и изменения осмотического давления мочи [6]. Дегидратационную пробу прекращают, если пациент теряет более 3% массы тела, или при превышении границ физиологической концентрации натрия в крови. В зависимости от заболевания продолжительность пробы будет различаться: при несахарном диабете осмотическое давление мочи снижается в течение нескольких часов и в дальнейшем остается низким, при других заболеваниях проба может длиться до 18 часов. При диагностике тяжелого центрального или нефрогенного несахарного диабета затруднений не возникает. При первом заболевании осмотическое давление мочи будет минимальным, несмотря на дегидратацию; при этом в ответ на введение десмопрессина осмотическое давление мочи увеличивается минимум на 50%, но чаще на 200–400%. К концу пробы у таких пациентов концентрация вазопрессина в плазме

крови ничтожно мала. При нефрогенном несахарном диабете также наблюдается низкая осмотическая плотность мочи, несмотря на дегидратацию, но в ответ на введение десмопрессина осмотическое давление мочи изменяться не будет (или изменится незначительно). От пациентов с центральным несахарным диабетом этих больных отличает высокая концентрация вазопрессина в плазме крови, часто более 5 пг/мкг к концу исследования (рис. 1, 2).

Среди инструментальных методов исследования используются рентгенография черепа, КТ и МРТ головного мозга. Наиболее специфичным методом является МРТ, так как в норме запасы вазопрессина в виде нейросекреторных гранул в задней доле гипофиза на T1-взвешенных магнитно-резонансных томограммах видны как яркое пятно в области турецкого седла. При несахарном диабете центрального генеза нейрогипофиз не визуализируется или его свечение более тусклое. У пациентов с нефрогенным несахарным диабетом яркое пятно может как отсутствовать, так и обнаруживаться. У пациентов с высокой концентрацией вазопрессина в плазме крови и хронической дегидратацией запасы вазопрессина в задней доле гипофиза могут быть истощены. Также задняя доля гипофиза может быть истощена при осмотическом

напряжении на фоне декомпенсации сахарного диабета или транзиторного несахарного диабета у беременных. В этом случае в период заболевания или его декомпенсации яркое пятно исчезает, но может появляться вновь при выздоровлении [6]. Проведение КТ или МРТ необходимо для исключения органической причины заболевания, составляющей примерно 40% случаев центрального НСД. Точная диагностика заболевания позволяет не только вовремя выявить серьезные сопутствующие заболевания, назначить эффективную терапию, но и избежать осложнений, связанных с неправомерным назначением десмопрессина.

Лечение врожденного нефрогенного НСД проводится с помощью тиазидных диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. При его приобретенном варианте необходимо лечение сопутствующего заболевания.

Целый ряд клинических исследований Минирина показали высокую эффективность, хорошую переносимость, удобство применения и существенно более низкую частоту побочных эффектов по сравнению с интраназальной формой препарата

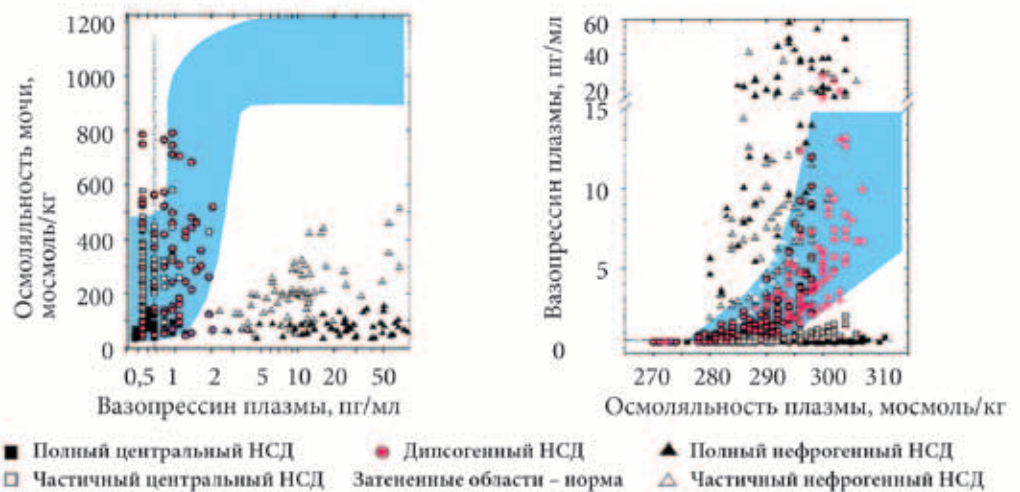


Рис. 2. Результаты дегидратационной пробы у здоровых людей (затененные области графика) и у больных тремя основными формами НСД (Robertson G.L., 2001)



На фоне лечения Минирином в таблетках в изучаемой группе пациентов с центральным НСД был отмечен выраженный положительный эффект препарата как на клинические признаки заболевания, так и на результаты лабораторных исследований. Так, на фоне терапии Минирином у больных НСД отсутствовали жажда и полиурия.

При психогенной полидипсии в части случаев происходит «выздоровление» после объяснения пациенту причины его заболевания, эффективными методами являются психотерапия и назначение психотропных препаратов. Несахарному диабету беременных, причиной которого является разрушение эндогенного вазопрессина активными ферментами плаценты – вазопрессиназами, свойственны проявления как центрального, так и нефрогенного НСД. Уровень вазопрессина в крови в таких случаях снижен. Полиурия начинается обычно в третьем триместре, а после родов спонтанно исчезает. Полиурия не реагирует на экзогенный вазопрессин, но поддается лечению десмопрессином [15].

Основной целью лечения НСД является уменьшение выраженности жажды и полиурии до такой степени, которая бы позволила пациенту вести нормальный образ жизни. Лечение должно легко переноситься и, по возможности, существенно не ограничивать жизнедеятельность пациента, а время и дозы лекарственных препаратов следует подбирать индивидуально. Безопасность назначенных препаратов и схема приема, позволяющая избежать любых неблагоприятных эффектов лечения, должны быть основными критериями ввиду сравнительно доброкачественного течения НСД и неблагоприятных последствий гипонатриемии. Лечение больных центральным НСД начинается с коррекции питания и питьевого режима пациен-

та. Диетическое питание больного НСД характеризуется ограничением белков с сохранением в рационе углеводов и жиров в достаточном количестве, ограничением поваренной соли до 5–6 г/сут. В рацион включают овощи, фрукты, соки, молоко, молочнокислые продукты; для утоления жажды рекомендуют фруктовые напитки, компоты [2]. Независимо от природы НСД необходимо установить свободный (в соответствии с потребностью) питьевой режим, а при всех вариантах центрального НСД с недостаточной продукцией вазопрессина назначить специфическую заместительную терапию. Лучший способ поддерживать водный баланс – собственная жажда пациентов. Если пациент не способен отвечать жаждой из-за повреждения гипоталамических центров жажды или сниженного сознания, водный баланс может поддерживаться внутривенным введением жидкости.

В качестве заместительной терапии центрального несахарного диабета более 30 лет применялся интраназально синтетический аналог вазопрессина – десмопрессин [33]. В настоящее время производство назальной формы прекращено [5]. Большим достижением в лечении нарушений водно-электролитного обмена стало внедрение в клиническую практику таблетированной формы десмопрессина – Минирина. Минирин (десмопрессин, 1-деза-мино-8-D-аргининвазопрессин) является синтетическим аналогом натурального антидиуретического гормона задней доли гипофиза аргининвазопрессина (рис. 3). По структуре Минирин имеет два принципиальных отличия от вазопрессина: отсутствие аминогруппы в положении 1 и замена D-аргинина в положении 8, что повышает устойчивость молекулы Минирина к ферментативному расщеплению, усиливает антидиуретическую активность и устраняет вазопрессорный эффект (не действует на гладкую мускулатуру). Минирин активирует только V_2 -рецепторы вазопрессина, главных клеток собирательных канальцев почки.

V_1 -опосредованное действие десмопрессина выражено минимально, что не приводит к повышению АД, спазматическому действию на гладкомышечные органы, такие, как матка, кишечник.

Десмопрессин – единственное лекарственное средство, входящее в отечественный стандарт диагностики и лечения несахарного диабета [10], а Минирин – единственный таблетированный препарат десмопрессина, зарегистрированный в Российской Федерации [1]. В 2005 г. был создан препарат десмопрессина для сублингвального применения на основе лиофилизата десмопрессина – Минирина МЕЛТ (Ferring) [35]. Препарат успешно применяется в ряде стран и в настоящее время регистрируется в Российской Федерации. Открытое рандомизированное перекрестное многоцентровое исследование применения Минирина МЕЛТ у детей с ночным энурезом показало более высокую склонность пациентов к приему сублингвальной формы по сравнению с таблетированной. Отличие было особенно выраженным среди пациентов младше 12 лет. Преимущество новой формы десмопрессина – отсутствие необходимости запивать препарат водой при одинаковой эффективности и безопасности разных форм лекарственного средства, а также меньшей дозе действующего вещества [27].

Целый ряд клинических исследований Минирина показали высокую эффективность, хорошую переносимость, удобство применения и существенно более низкую частоту побочных эффектов по сравнению с интраназальной формой препарата [18, 19, 25, 29, 30]. В 2003 г. I. Fukuda и соавт. сообщили о положительных результатах применения препарата при 5-летнем наблюдении [24]. Исследование Е. М. Boulgourdjian и соавт. (1997 г.) продемонстрировало клиническую эффективность данного препарата у детей, страдающих центральным НСД [14].

В 2003 г. в Эндокринологическом научном центре РАМН и Московской медицинской акаде-

Эндокринология

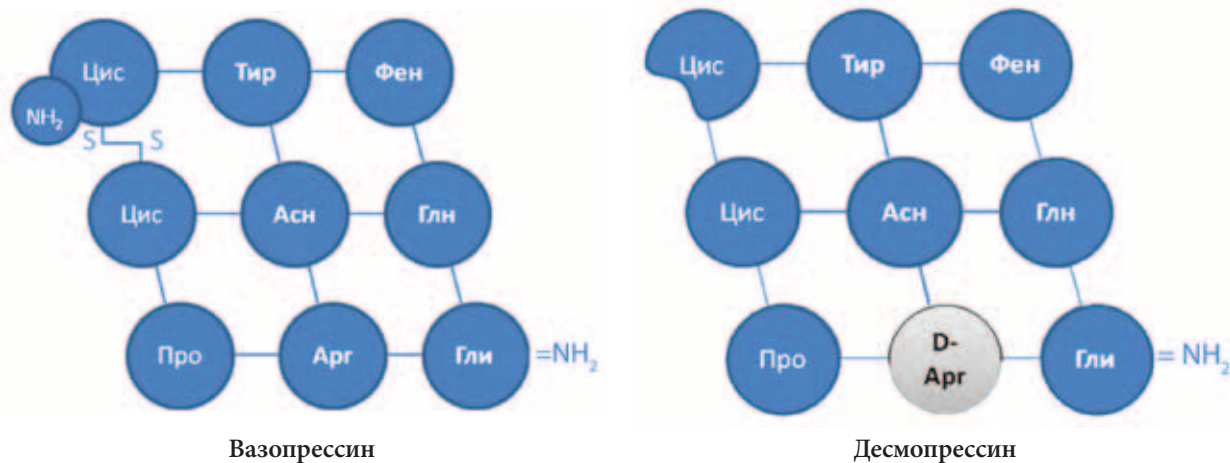


Рис. 3. Структурные формулы вазопрессина и его синтетического аналога десмопрессина (Вакс В.В., 2001)

мии им. И.М. Сеченова было проведено открытое исследование по разработке схемы применения препарата Минирин (“MINIRIN”, Ferring) для лечения НСД центрального генеза [7, 9]. На фоне лечения Минирином в таблетках в изучаемой группе пациентов с центральным НСД был отмечен выраженный положительный эффект препарата как на клинические признаки заболевания, так и на результаты лабораторных исследований. Так, на фоне терапии Минирином у больных НСД отсутствовали жажда и полиурия. Все пациенты отмечали значительное удобство приема таблетированного Минирина по сравнению адиуретином для интраназального применения, что улучшало их психологическое состояние и качество жизни. При присоединении интеркуррентных катаральных заболеваний преимущество таблетированного Минирина отмечено всеми пациентами. При применении Минирина не возникает такого эффекта, как атрофия слизистой оболочки носа, что характерно для интраназальных форм десмопрессина [7]. В исследовании Т. Callreus и соавт. (1999 г.) здоровые добровольцы получали Минирин в сочетании с препаратами, изменяющими перистальтику желудочно-кишечного тракта: эритромицином и лоперамидом. В результате было выявлено, что при замедлении перистальтики увеличивалась длительность действия Минирина, тогда как стимуляция работы

ЖКТ не влияла на биодоступность препарата [17].

Несмотря на то что биодоступность пероральных форм десмопрессина низкая (от 1 до 5%), ее достаточно, чтобы вызвать антидиуретический эффект продолжительностью от 7 до 9 часов у здоровых лиц и у пациентов с несахарным диабетом. После приема внутрь антидиуретический эффект препарата наступает уже через 15 минут. Начало действия препарата, определяемое по уменьшению объема мочи и увеличению ее осмоляльности, наступает через 1 час после его приема [28].

Таблетки Минирин (0,1 мг/0,2 мг) назначают за 30–40 минут до еды или через 2 часа после еды. Адекватная доза Минирина подбирается в основном в течение первых 3–4 дней лечения индивидуально. Лечение должно начинаться с малых доз Минирина (0,1 мг/сут.) с последующим увеличением дозы в зависимости от выраженности жажды, показателей диуреза и удельного веса мочи. У большинства больных суточная доза Минирина составляет 0,1–0,4 мг (1 таб. по 0,1 мг – 2 таб. по 0,2 мг), реже до 1,2 мг. Прием Минирина в дозе 0,1–0,2 мг обеспечивает у большинства пациентов антидиуретический эффект продолжительностью 8–12 часов. Следует обращать особое внимание на первые 2–3 дня приема Минирина, когда при его передозировке могут возникать кратковременные отеки лица и небольшая за-

держка жидкости с повышением удельного веса мочи. При появлении этих симптомов доза препарата должна быть уменьшена. Между возрастом пациентов и суточной дозой Минирина корреляция отсутствует. У больных с ожирением потребность в Минирине повышена [7, 9].

В присутствии избыточного приема жидкости у пациентов, принимающих десмопрессин, может развиваться гипонатриемия разведения – одно из основных осложнений приема данного препарата [26]. Если это происходит достаточно быстро, недостаток адаптации может привести к перемещению воды внутрь клеток и отеку мозга, который проявляется анорексией, тошнотой и рвотой, затруднением концентрации, спутанным сознанием, апатией или возбуждением, головной болью и судорогами. Риск гипонатриемии выше при применении назальных форм десмопрессина, по сравнению с пероральными формами. В 2007 г. Therapeutic Goods Administration внесла изменения в показания к применению назального десмопрессина – рекомендовано использовать препарат ограниченно, только в случае невозможности применения пероральных форм. [34]. При метаанализе исследований по безопасности применения десмопрессина отмечают, что основная часть случаев гипонатриемии связана с применением назальных форм препарата, а также с нарушением питьевого режима, нарушением

Эндокринология



дозировки препарата или приемом лекарственных средств, изменяющих его метаболизм и выведение [32, 35]. В этих случаях следует применить терапию мочегонными средствами (фуросемид). Побочные эффекты встречаются редко, они незначительны и исчезают после уменьшения дозы. Жалобы, наиболее часто предъявляемые пациентами, неспецифичны: головные боли, тошнота, боли в животе. Описаны лишь единичные случаи отказа от таблетированной формы препарата [4].

Хотя основными показаниями к приему десмопрессина является НСД центрального генеза, препарат также может использоваться для контроля временной полиурии и полидипсии, вызванной травмой головы, хирургическими вмешательствами на гипофизарной области. Применение препарата Минирин у пациентов с установленным диагнозом приводит к значительному уменьшению объема мочеотделения, что проявляется в снижении частоты позывов к мочеиспусканию. Десмопрессин неэффективен в случаях полиурии, вызванной заболеваниями почек, нефрогенным несахарным диабетом, психогенной полидипсией.

Минирин является также эффективным препаратом для лечения ночного энуреза. Ночной энурез определяется как недержание мочи в ночное время. Энурез широко распространен в детском возрасте: около 20% мальчиков и 10% девочек в возрасте 6 лет страдают ночным недержанием мочи. Начальная доза Минирин в случаях энуреза составляет 0,2 мг препарата на ночь. При недостаточном эффекте доза препарата может быть увеличена

до 0,4 мг/сут. Курс лечения составляет 3 месяца. Вопрос о необходимости продолжения терапии следует решать после недельного перерыва в приеме препарата Минирин. Во время терапии следует ограничивать прием пациентом жидкости на ночь и после приема препарата [20].

Есть данные относительно эффективности использования десмопрессина у детей после реконструктивных операций по поводу комплекса экстрофии-эписпадии. Такие пациенты, оставаясь сухими днем, имеют ночное недержание мочи, так как ночной приток мочи превышает объем мочевого пузыря. Десмопрессин в дозе 10–30 мкг/сут. уменьшает ночной приток мочи и хорошо переносится детьми [16].

Применяется Минирин и в лечении ноктурии. Международное общество по проблеме удержания мочи (International Continence Society, ICS) определяет ноктурию («пробуждение ночью для опорожнения мочевого пузыря») как два или более мочеиспускания за ночь [22]. Ночной энурез, в отличие от ноктурии, является состоянием, касающимся непровольного, без пробуждения, ночного мочеиспускания. В своих самых простых проявлениях ноктурия характеризуется ночными а) пробуждениями и б) микциями, что практически всегда влечет за собой определенную степень ухудшения самочувствия. Ноктурия часто сочетается со многими патологическими состояниями и заболеваниями, включая старение, синдром гиперактивного мочевого пузыря, доброкачественные гиперплазии простаты и синдром нижних мочевыводящих путей (benign pros-

tatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms, BPH/LUTS) у мужчин. Применение ряда медикаментов (включая мочегонные средства и анальгетики), сахарный и несахарный диабет, анорексия и нарушения сна также могут вызывать ноктурию. Данные зарубежных и отечественных исследователей показывают высокую эффективность Минирин и минимальную частоту побочных эффектов, отсутствие отказов от приема препарата. Полученные исследователями результаты позволяют считать Минирин эффективным лекарственным средством при лечении выраженных форм ноктурии без ее сочетания с императивным недержанием мочи [22, 36].

Десмопрессин широко применяется в лечении отдельных видов гемофилии. Путем активации V2-рецепторов тромбоцитов он вызывает выброс некоторых факторов свертывания крови (VIII, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена) [23]. Минирин также используется в хирургической практике как средство, снижающее потребность в трансфузии препаратов крови в послеоперационном периоде: G. Crescenzi с соавт. в 2008 г. при метаанализе 38 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований показали, что профилактическое применение десмопрессина в дозе 0,3 мкг/кг уменьшает потерю крови пациентом на 80 мл (за счет уменьшения кровопотери из мелких сосудов), уменьшает потребность в переливании препаратов крови (на 0,3 единицы для пациента с хирургической патологией), уменьшает количество пациентов, нуждающихся в переливании компонентов крови [21].

эндокринология

Литература →
С. 88



Минирин

десмопрессин



ПОКАЗАНИЯ

- **Несахарный диабет центрального генеза**
- **Первичный ночной энурез**
- **Ноктурия у людей старшего возраста**



ООО "Ферринг Фармасетикалз"
115054, Москва, Космодамианская наб. 52/4,
Тел.: (495) 287 03 43
Факс: (495) 287 03 42
E-mail: info@ferring.ru
www.ferring.ru

Применяется по назначению врача.
Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
Информация для специалистов здравоохранения.

U 023/20/09v02



Гипотиреоз: принципы современной диагностики и лечения

Ф.М. Абдулхабирова

Гипотиреозом называется синдром, включающий в себя полиморфные изменения со стороны различных органов и систем, обусловленный снижением уровня тиреоидных гормонов в организме или ослаблением их биологического эффекта на тканевом уровне.

В публикуемой ниже статье освещаются вопросы современных подходов к диагностике и лечению гипотиреоза, обсуждаются новые рекомендации по необходимости проведения скрининга гипотиреоза, а также изменения референсных значений ТТГ, сложности проведения дифференциальной диагностики на этапе клинического обследования пациента. Автором представлены рекомендации по принципам лечения гипотиреоза для разных групп пациентов.

Эпидемиология

Общая распространенность первичного манифестного гипотиреоза составляет 0,2–2% всей популяции, субклинического 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. У женщин старшей возрастной группы частота встречаемости как субклинического, так и манифестного гипотиреоза может достигать 21% [1]. Таким образом, гипотиреоз относится к одному из самых распространенных эндокринных заболеваний.

Факторы риска и скрининг

Факторы риска гипотиреоза определены его этиопатогенезом. Так, наиболее частой причиной развития первичного гипотиреоза явля-

ется хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). Также среди всех случаев первичного гипотиреоза не менее трети приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на ЩЖ или после терапии радиоактивным йодом (I^{131}).

Причиной вторичного гипотиреоза, как правило, являются макроаденомы гипофиза, операции и облучение гипоталамо-гипофизарной области.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз проводится во многих странах мира и является обязательным в Российской Федерации. У взрослых целесообразность скрининга на гипотиреоз (определения уровня ТТГ)

без каких-либо клинических показаний и факторов риска является дискуссионной. Группой населения, в отношении которой чаще всего обсуждается необходимость скрининга гипотиреоза, являются женщины в возрасте старше 35–50 лет [2, 3]. Проблема скрининга нарушений функции ЩЖ актуальна для беременных женщин, женщин, планирующих беременность, и в настоящее время входит в алгоритм обследования пациенток с бесплодием. Даже минимальное повышение ТТГ может ассоциироваться с риском нарушения течения беременности и аномалиями развития плода.

Тем не менее, на сегодняшний день, когда скрининг на гипотиреоз у взрослых еще не получил распространения, определение уровня ТТГ является наиболее часто проводимым гормональным исследованием.

В последнее время появились новые масштабные научные работы, принципиально меняющие взгляды на существующие референсные значения ТТГ. Национальной академией клинической биохимии США в 2003 г. были опубликованы данные о том, что уровень ТТГ, превышающий 2,5 мЕд/л у взрослых, может являться предиктором развития гипотиреоза. Появилось понятие «высоконормального» уровня ТТГ [4]. Однако эти



положения пока еще во многом спорны, введение их в клиническую практику может привести к гипердиагностике гипотиреоза и неоправданной терапевтической тактике практически во всех случаях «высоконормального ТТГ», за исключением группы беременных женщин.

Этиопатогенез

В основе гипотиреоза может лежать множество причин. Различают первичный, вторичный и третичный гипотиреоз.

При первичной форме заболевания процесс, приводящий к развитию гипотиреоза, локализуется непосредственно в щитовидной железе (врожденный дефект развития щитовидной железы, уменьшение объема ее функционирующей ткани после операции, воспаления, разрушения радиоактивным йодом или опухолью и т.д.). На долю первичного гипотиреоза приходится подавляющее большинство случаев данного синдрома (95% всех случаев гипотиреоза).

Вторичный и третичный гипотиреоз развивается вслед-

ствие нехватки или отсутствия стимулирующего влияния тиреотропного гормона (ТТГ) или релизинг-гормона (ТТГ-РГ). В настоящее время эти формы нередко объединяют в одну – вторичный или центральный гипотиреоз.

Патогенетическая классификация гипотиреоза представлена в таблице 1.

Первичный гипотиреоз подразделяют на:

- субклинический (ТТГ повышен, тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) норма);
- манифестный (ТТГ повышен, понижены Т4, Т3, есть клинические проявления гипотиреоза):
 - компенсированный медикаментозно (ТТГ – в пределах нормы);
 - декомпенсированный;
- тяжелый гипотиреоз (осложненный выпотом в плевральную полость, перикард, сердечной недостаточностью, кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, гипотиреодной комой).

По характеру течения гипотиреоз, как правило, бывает перманентным. Транзиторный ги-

потиреоз может развиваться при безболевого и послеродового тиреоидите, на фоне лечения цитокинами (α -интерферон, интерлейкин-2), при хроническом аутоиммунном тиреоидите у детей и подростков.

Диагностика

Жалобы, физикальные данные

Диагноз гипотиреоза зачастую бывает несвоевременным, так как в начальной его стадии выявляемые симптомы крайне неспецифичны. Кроме того, синдром гипотиреоза может имитировать различные нетиреоидные заболевания, что связано с полиорганным поражением, обнаруживаемых в условиях дефицита гормонов щитовидной железы. Жалобы пациентов и клиническая картина гипотиреоза во многом определяются тяжестью его течения.

Больных беспокоят постепенное увеличение массы тела (значительное ожирение нетипично), сухость, утолщение кожи, изменение ее цвета (наиболее часто употребляются термины «воско-

Таблица 1. Патогенетическая классификация гипотиреоза

Первичный	
Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз)	<ul style="list-style-type: none"> ■ аплазия ЩЖ ■ гипоплазия ЩЖ
Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы	<ul style="list-style-type: none"> ■ послеоперационный гипотиреоз; ■ пострadiационный гипотиреоз; ■ гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит); ■ гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением ЩЖ; ■ гипотиреоз на фоне новообразований щитовидной железы
Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов	<ul style="list-style-type: none"> ■ эндемический зоб с гипотиреозом (в регионах тяжелого йодного дефицита); ■ спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов щитовидной железы на различных биосинтетических уровнях); ■ медикаментозный гипотиреоз (тиамазол, метимазол, пропилтиоурацил, фармакологические дозы (более 1000 мкг) йода, перхлорат, тиоцианат, литий и др.); ■ зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате употребления пищи, содержащей зобогенные вещества.
Центральный гипотиреоз (гипоталамо-гипофизарный, вторичный, третичный)	
Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или ТРГ	<ul style="list-style-type: none"> ■ травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия); ■ ишемические и геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии; ■ инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз); ■ хронический лимфоцитарный гипофизит; ■ врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза); ■ опухоли гипоталамо-гипофизарной области.
Нарушение синтеза ТТГ и/или ТРГ	<ul style="list-style-type: none"> ■ мутации, затрагивающие синтез рецептора ТРГ, β-субъединицы ТТГ, ген Pit-1; ■ медикаментозные и токсические воздействия.

Эндокринология

вой» и «желтушный» цвет кожи), огрубение черт лица, увеличение размеров обуви, нечеткость речи, запоры, боли в грудной клетке, одышка, прогрессивное снижение памяти. У женщин нередко нарушена менструальная функция, при этом спектр нарушений колеблется от полименореи и менометрорагии до аменореи. Головной мозг достаточно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов и даже при их минимальной недостаточности могут наблюдаться определенные изменения, проявляющиеся, прежде всего, когнитивными нарушениями и депрессией.

В таблице 2 суммированы основные симптомы и клинические проявления гипотиреоза.

Сохранение вышеуказанных симптомов на фоне адекватного лечения того или иного соматического заболевания должно нацеливать на исследование уровня ТТГ у таких больных.

Вероятность наличия гипотиреоза наиболее высока: у женщин старше 40 лет; у пациентов с повышенным уровнем холестерина крови при нормальном ИМТ; при указании в анамнезе на проведение лучевой терапии области головы и/или шеи; при приеме таких препаратов, как литий и ами-

одарон (кордарон); при наличии любых аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, СКВ, пернициозная анемия, витилиго и т.д.) и ряда заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет, первичная надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия), при отягощенной наследственности по заболеванию щитовидной железы.

Лабораторно-инструментальные исследования

Все лабораторно-диагностические методы, используемые для диагностики гипотиреоза, можно разделить на основные и дополнительные. Методы основного обследования пациента при подозрении на гипотиреоз включают в себя: определение базального уровня ТТГ, свободного Т4. К дополнительным методам, уточняющим диагноз, относятся: УЗИ щитовидной железы, изотопная скинтиграфия, тонкоигольная пункционная биопсия, определение антител к ткани щитовидной железы.

Основные методы, как правило, позволяют диагностировать наличие гипотиреоза как такового, а дополнительные – установить его причину и провести дифференциальную диагностику.

Классификационные и диагностические критерии

Для верификации диагноза гипотиреоза достаточно определения уровня ТТГ и Т4, при этом обнаружение изолированного повышения ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 – о явном или манифестном гипотиреозе. Для вторичного гипотиреоза будут характерны снижение уровня ТТГ и св. Т4.

Дифференциальная диагностика

Гипотиреоз является одним из немногих заболеваний, в диагностике которого клиническая симптоматика не имеет определяющего значения и является вторичной. Ошибки при диагностике гипотиреоза, как правило, связаны с полиморфизмом проявлений синдрома, его многочисленные «клинические маски» нередко служат основой для ошибочного диагноза, а иногда и неадекватного лечения. «Маски» гипотиреоза чрезвычайно разнообразны. Синдром гипотиреоза может протекать, имитируя заболевания практически всех систем организма. Наиболее часто в клинической практике наблюдается изменения со стороны сердечно-сосудистой,

Таблица 2. Основные симптомы гипотиреоза

Система организма	Симптомы
Кожа, ее придатки и слизистые	Желтушность и бледность кожи, выпадение волос, микседематозный отек, ломкость ногтей и т.д.
Система органов дыхания	Снижение жизненной емкости легких, развитие синдрома апноэ во сне. Накопление жидкости в плевральной полости в рамках микседематозного полисерозита
Система органов кровообращения	Брадикардия, одышка, отеки, артериальная гипотония или артериальная гипертензия
Система органов пищеварения	Макроглоссия, ослабление вкуса, снижение аппетита, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчных путей
Выделительная система	Снижение фильтрации и реабсорбции
Репродуктивная система	Нарушения менструального цикла, снижение либидо, иногда лакторея, нарушение фертильности
Костно-суставная система	Артриты, остеопороз, у детей – отставание костного возраста от паспортного, задержка роста
Система кроветворения	Анемия: гипо- или нормохромная, железодефицитная, фолиеводефицитная, мегалобластная, нарушения свертываемости крови
Нервно-психическая система	Снижение памяти, сонливость, депрессии, психические атаки, удлинение сухожильных рефлексов, «туннельный синдром». Иногда – формирование вторичной аденомы гипофиза или синдрома «пустого» турецкого седла (на фоне лечения)
Метаболический обмен	Гипотермия, ожирение, гиперхолестеринемия, ксантелазмы
ЛОР-система	Ухудшение слуха, осиплость голоса, затруднение носового дыхания



опорно-двигательной, выделительной, легочной и пищеварительной систем, что можно отнести к «терапевтическим» маскам гипотиреоза. Одновременно у пациентов можно диагностировать анемию, дислипидемию, диффузную алопецию, полисерозит, полиартрит, дислипидемию, хронические запоры, депрессию и даже болезнь Альцгеймера [5]. Также гипотиреоз способен имитировать некоторые эндокринные, дерматологические, хирургические и гинекологические заболевания.

Однако вопрос о дифференциальной диагностике гипотиреоза с различными соматическими заболеваниями может возникнуть только на стадии клинического осмотра до лабораторного определения ТТГ.

Лечение

Гипотиреоз остается единственным, неопровержимым и жизненно необходимым показанием для назначения препаратов тиреоидных гормонов.

Целью лечения гипотиреоза является стойкое поддержание в организме тиреоидных гормонов на уровне, который удовлетворяет физиологическим потребностям. Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза.

Лечение всех форм гипотиреоза является заместительным и постоянным. Исключение составляет только транзиторный гипотиреоз, вызванный введением каких-либо медикаментов или веществ, блокирующих выработку тиреоидных гормонов.

Основные лекарственные средства

T3 (трийодтиронин) и T4 (левотироксин) вызывают аналогичные эффекты в организме человека, но T3 действует быстрее и в очень небольших дозах. T3 в дозе 20–25 мкг оказывает тот же эффект, что и T4 в дозе 100 мкг. Однако препараты T3 имеют неблагоприятную фармакодинамику, после приема T3 его уровень на короткий период (через 2–4 часа) достигает пиково-

го нефизиологического уровня, после чего очень быстро метаболизируется (через 6–8 часов). Таким образом, препараты T3 не пригодны для длительной заместительной терапии при гипотиреозе, так как для создания стабильного уровня его в крови необходимы частые и дробные приемы. При этом возрастает опасность передозировки и побочных эффектов, в частности, в отношении сердечно-сосудистой системы, особенно у пожилых больных.

Препараты левотироксина (например, Баготирокс) являются препаратами выбора для заместительной терапии гипотиреоза. Левотироксин представляет собой синтетический тироксин (натриевая соль тироксина), который полностью идентичен тироксину, продуцируемому ЩЖ. Левотироксин достигает пика через 5–6 часов после приема, период полувыведения 6–7 дней. Назначение монотерапии левотироксином позволяет успешно моделировать нормальный обмен тиреоидных гормонов, так как большая часть T3 образуется на периферии за счет дейодирования T4. И на фоне заместительной терапии левотироксином концентрация T3 сохраняется постоянной.

Комбинированные препараты тиреоидных гормонов

В настоящее время для заместительной терапии гипотиреоза комбинированная терапия препаратами, содержащими левотироксин и трийодтиронин, используется крайне редко. Исследования по вероятному преимуществу комбинированной терапии гипотиреоза у определенной группы пациентов (в частности с дислипидемией, когнитивными нарушениями, депрессией) на сегодняшний день малочисленны, и делать какие-либо заключения еще рано. Однако, в любом случае, с учетом фармакокинетики T3, такая схема не должна назначаться для пожилых пациентов.

При первичном гипотиреозе рекомендуется назначение такой дозы левотироксина, которая будет поддерживать уровень ТТГ в норме. Средняя доза L-T4 для лечения манифестного гипоти-

реоза у взрослого составляет, как правило, 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела. У пациентов после тиреоидэктомии доза левотироксина может достигать 2,0 мкг/кг массы. Потребность в левотироксине у детей значительно выше, варьирует от 3 до 5 мкг/кг в сутки, а при врожденном гипотиреозе рекомендованная стартовая доза составляет 10–15 мкг/кг/сутки. Начальная доза препарата и время достижения полной заместительной дозы определяется индивидуально, в зависимости от генеза гипотиреоза, возраста, веса тела пациента и наличия сопутствующей патологии сердца [6]. Так, при верификации гипотиреоза в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита у пациентов молодого и среднего возраста, без заболеваний сердечно-сосудистой системы, возможно назначение полной заместительной дозы левотироксина без предварительного титрования. Также заместительная терапия в полном объеме назначается у больных после тиреоидэктомии или субтотальной резекции щитовидной железы, при диагностировании гипотиреоза во время беременности и врожденном гипотиреозе. У больных с ожирением доза рассчитывается исходя из «идеальной», а не фактической массы тела. У пожилых больных терапию начинают постепенно с небольшой дозы, обычно 25–50 мкг/сутки, у пациентов с кардиальной патологией (любая форма ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность) начальная доза составляет 12,5 мкг/сут. Доза препарата, как правило, постепенно увеличивается до поддерживающей: у пожилых пациентов за 1–2 месяца, при наличии сопутствующей кардиальной патологии за 3–4 месяца. Кроме того, следует учитывать, что потребность в тиреоидных гормонах в пожилом возрасте снижается. Во время беременности лечение гипотиреоза проводят левотироксином, доза которого рассчитывается, исходя из повышенной потребности в препарате и составляет 2,3 мкг/кг под обязательным контролем не только ТТГ, но и св. T4.

Эндокринология



При лечении центрального гипотиреоза схема назначения левотироксина аналогичная, однако контролировать следует не ТТГ, а св. Т4.

Многие препараты могут увеличивать потребность в левотироксине (гидроксид алюминия, сульфат железа, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, холестирамин, эстрогенсодержащие препараты). При исследованиях последних лет список лекарственных препаратов, влияющих на эффективность приема левотироксина, увеличивается. Возможные механизмы, приводящие к снижению абсорбции левотироксина, связаны с повышением продукции тироксин-связывающего глобулина, ингибированием транспорта тироксина внутрь клеток и увеличением клиренса тироксина. Если не учитывать этот эффект, компенсация гипотиреоза может быть затруднена.

В идеале левотироксин должен приниматься натощак за 30 минут до завтрака, и желательно, как минимум, с интервалом в 4 часа до или после приема других препаратов или витаминов [6].

Помимо указанных выше препаратов, увеличивающих потребность в тиреоидных гормонах, существуют и другие медикаменты, которые широко используются в клинической практике и могут при определенных обстоятельствах влиять на функцию щитовидной железы, имитируя синдром гипотиреоза (лекарственные препараты, содержащие фармакологические дозы йода, например, амиодарон, и рентгеноконтрастные вещества, препараты лития, тиреостатики). У пациентов, получающих такие лекарства, судить об истинном тиреоидном статусе можно только после их отмены.

Однозначного мнения по поводу целесообразности терапии субклинического гипотиреоза в настоящее время нет. Но если такая терапия проводится, то она должна сопровождаться адекватным и своевременным наблюдением за пациентом, включающим в себя определение уровня ТТГ. Чаще заместительную терапию при субклиническом гипотиреозе начинают при уровне ТТГ 10 мЕ/л

и выше, и левотироксин назначается в дозе 1 мкг на 1 кг веса. В обязательном порядке лечится субклинический гипотиреоз у беременных женщин и женщин, планирующих беременность. Подходы к лечению субклинического и манифестного гипотиреоза во время беременности одинаковы. При планировании беременности и субклиническом гипотиреозе исходная необходимая доза левотироксина составляет обычно около 1 мкг на 1 кг массы тела. Во время беременности потребность в тиреоидных гормонах возрастает примерно на 50%, поэтому дозу левотироксина следует увеличить сразу (обычно на 50 мкг/сут.), как только констатирована беременность у женщин с компенсированным гипотиреозом. Проведение адекватной заместительной терапии гипотиреоза левотироксином (например, Баготироксом), имеющей цель компенсировать его проявления, будет способствовать не только улучшению соматического состояния пациента, но и служить профилактикой многочисленных органических нарушений, возникающих на фоне пониженной функции щитовидной железы.

Оценка эффективности лечения синдрома гипотиреоза

Оценка эффективности лечения производится посредством контроля уровня ТТГ. Оптимальный уровень ТТГ на фоне заместительной терапии должен находиться в диапазоне от 0,4 до 2,5 мЕ/л, что соответствует нормальному уровню ТТГ у большинства здоровых взрослых [7]. После назначения полной заместительной дозы оценка адекватности терапии осуществляется через 2–3 месяца. При подобранной дозе левотироксина в дальнейшем динамическое обследование проводится ежегодно.

Основные побочные действия препаратов тиреоидных гормонов (сердцебиение, тремор, гиперкинезы, повышенная возбудимость, диарея, уменьшение массы тела) возникают при передозировке и обусловлены развитием медикаментозного тиреотоксикоза.

Лечение микседематозной комы необходимо проводить в отделении реанимации. В данном случае необходима комбинация Т4 и Т3. Вначале назначается 200–250 мкг L-T4 внутривенно или в отсутствии инъекционных форм левотироксина – через назогастральный зонд, после чего через 24 часа вводится еще 100 мкг, в дальнейшем доза снижается до 50 мкг ежедневно перорально. L-T3 назначается в дозе 10 мкг каждые 8 часов, вплоть до нормализации витальных функций.

Прогноз

При компенсированном гипотиреозе прогноз для здоровья и жизни пациента благоприятный. Качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию левотироксином, незначительно отличается от такового у лиц без гипотиреоза. Подбор заместительной терапии, как правило, несложен, восстанавливает работоспособность и предупреждает развитие осложнений. Эффективность лечения возрастает при ранней постановке диагноза и своевременной медикаментозной терапии. При вторичном гипотиреозе прогноз зависит от характера поражения гипоталамо-гипофизарной области и степени выпадения функции гипофиза (параллельно у пациента могут наблюдаться гипокортицизм, гипогонадизм).

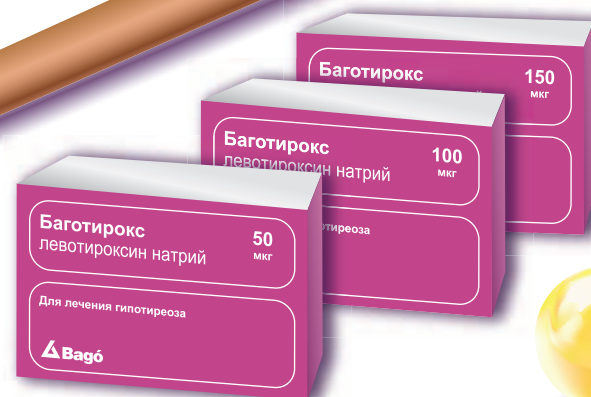
У детей с врожденным гипотиреозом при несвоевременной диагностике и лечении (позднее первого года жизни) прогноз в отношении восстановления мозговых функций неблагоприятный: нарушение умственного развития и интеллектуальных способностей будет необратимым.

Микседематозная кома является редким, но самым тяжелым осложнением длительно некомпенсированного гипотиреоза. Прогноз для жизни при развитии данного состояния крайне неблагоприятный. Смертность составляет от 30 до 60%. Факторами, ассоциированными с наихудшим прогнозом, являются пожилой возраст, брадикардия и стойкая гипотермия.

БАГОТИРОКС

ЛЕВОТИРОКСИН 50, 100, 150 мкг

- Таблетированный препарат, выпускаемый в уникальной форме ФЛЕКСИДОЗА® в трех стандартных дозировках – 50, 100 и 150 мкг, что позволяет выходить на ЛЮБЫЕ инициальные и поддерживающие суточные дозировки**
- Различная окраска таблеток и удобство их деления позволяет врачам и пациентам осуществлять гибкий подбор дозировки Баготирокса, лучше компенсировать дисфункцию щитовидной железы и длительно проводить адекватное лечение*
- Удобен для титрации дозы – прямоугольные таблетки с тремя насечками на каждой стороне, что позволяет разделить ее на четыре равные части с сохранением в каждой из частей таблетки точного количества левотироксина**
- Достижение быстрого облегчения клинических проявлений гипотиреоза и уменьшения количества визитов пациента к врачу для окончательного подбора необходимой дозы левотироксина***



Единственный левотироксин
в уникальной форме
ФЛЕКСИДОЗА®



ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

 **Bagó**

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

* Баготирокс в терапии заболеваний щитовидной железы. Кочергина И.И. РМЖ 14 декабря 2006 г, том 14, № 26

** Гипотиреоз у пожилых больных. Доскина Е.В. 17 декабря 2007 г, том 15, № 27

*** Гипотиреоз. Петунина Н.А., Трухина Л.В. РМЖ 27 января 2007 г, том 15, № 2



Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина в лечении эутиреоидного зоба

д.м.н. В.В. Фадеев, заместитель директора Эндокринологического научного центра по научной работе, профессор кафедры эндокринологии

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) остается одним из наиболее частых заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в регионах, где не налажена эффективная массовая йодная профилактика. По данным Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития, распространенность ДЭЗ среди детей школьного возраста в различных регионах РФ составляет в среднем 41%, варьируя от 5,2 до 70% [1]. Таким образом, проблема лечения эутиреоидного зоба, которой были посвящены многие публикации, в том числе и автора этой статьи [2, 3], остается весьма актуальной.

Патогенез и патоморфоз эутиреоидного зоба

Современные подходы к лечению и профилактике зоба базируются на представлениях о его патогенезе. В настоящее время общепринято, что основной причиной эутиреоидного зоба является дефицит йода. Так, в эндемичных регионах с дефицитом йода связано около 90–95% случаев увеличения ЩЖ, а у детей – до 99%.

Первое научное обоснование взаимосвязи зоба и дефицита йода было сделано ученым из США Дэвидом Марином (Marine; 1880–1976). В 1917 году Марин провел исследование, в котором продемонстрировал эффективность йодной профилактики среди девочек-подростков, проживающих в штате Огайо, в результате которой распространенность

зоба уменьшилась с 20% до 5% [25, 26]. Наряду с этим Марин впервые обнаружил зависимость между объемом ЩЖ и содержанием в ней йода, а также описал гистологические изменения, характерные для эндемического зоба.

Каковы непосредственные механизмы формирования йододефицитного зоба, в то время было не понятно. В дальнейшем, после описания регуляции ЩЖ гипоталамо-гипофизарной системой, а именно отрицательной обратной связи между продукцией ТТГ и Т4, в экспериментах на животных было показано, что искусственно смоделированный абсолютный йодный дефицит приводит к повышению уровня ТТГ (гипотиреозу) и образованию зоба; кроме того, к формиро-

ванию зоба приводило экзогенное введение ТТГ [5]. Таким образом, была выдвинута теория, согласно которой ТТГ не только стимулирует продукцию тиреоидных гормонов, но и обуславливает увеличение ЩЖ. В дальнейшем выяснилось, что у лиц, проживающих в регионе с умеренным дефицитом йода, уровень ТТГ не превышал или даже оказывался ниже такового у лиц, не испытывающих йодный дефицит [15]. Тогда патогенез зоба при дефиците йода стали объяснять так называемым «повышением чувствительности ЩЖ к эффектам ТТГ в условиях йодного дефицита» или «сенсбилизацией тиреоцитов к ТТГ» [5]. До конца 80-х годов эта концепция абсолютно доминировала и обуславливала основной и доминирующий подход к лечению зоба – супрессивную терапию, направленную на подавление эндогенной продукции ТТГ препаратами L-T4. Поскольку до этого времени контролируемые исследования, изучавшие эффективность такой терапии, не проводились, на протяжении многих десятилетий целесообразность монотерапии L-T4 как метода лечения зоба практически не подвергалась сомнению. Но уже первые рандомизированные исследования показали, что использование для



лечения йододефицитного зоба препаратов йода было сопоставимо по эффективности с супрессивной терапией L-T4 (таблица 1). В дальнейшем были продемонстрированы существенные преимущества комбинированной терапии йодом и L-T4. Было отмечено, что препараты йода, как в виде монотерапии, так и в виде комбинации, обуславливали значительно более стойкую нормализацию объема ЩЖ [16].

Кроме того, эту концепцию подтвердили результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, в которых были получены новые данные об ауторегуляции ЩЖ йодом и аутокринными ростовыми факторами (АРФ). По современным представлениям повышение продукции ТТГ или повышение к нему чувствительности тиреоцитов в патогенезе йододефицитного зоба имеет второстепенное значение (рис. 1). Основная роль в этом плане отводится АРФ, в частности, инсулиноподобному ростовому фактору 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальному ростовому фактору (ЭРФ) и фактору роста фибробластов (ФРФ), которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее воздействие на пролиферацию тиреоцитов. Основным физиологическим блоком продукцией АРФ является йод, связанный с непредельными жирными кислотами (йодлактоны). В экспериментальных работах было показано, что аутокринная продукция тиреоцитами ИРФ-1 может быть полностью

блокирована йодом [18]. Более того, рост изолированных интактных фолликулов ЩЖ, содержащих достаточное количество йода, не удается простимулировать добавлением ТТГ [13], а при блокаде рецепторов ИРФ-1 специфическими антителами, ТТГ не способен оказать трофические эффекты на тиреоциты [24]. Приведенные факты отчетливо указывают на то, что сам ТТГ не является основным и прямым стимулятором пролиферации тиреоцитов, а при йодном дефиците этот эффект опосредован АРФ. Таким образом, подавление продукции ТТГ экзогенно вводимым L-T4 не предотвращает гиперпластические процессы в ЩЖ, хотя достаточно эффективно блокирует гипертрофию тиреоцитов, что и лежит в основе эффективности L-T4 в лечении зоба.

Клиническое значение эутиреоидного зоба

Эутиреоидный зоб классифицируется на основании макроскопических изменений ЩЖ, которые наиболее точно можно охарактеризовать при УЗИ ЩЖ, рассчитав ее объем и оценив размер узловых образований. Выделяют диффузный зоб (объем ЩЖ более 18 мл у женщин и менее 25 мл у мужчин), а также узловой, многоузловой и смешанный зоб. Диагностика эутиреоидного зоба подразумевает использование достаточно простых методов, доступных для широкой клинической практики. Наиболее просто обстоит дело с диффузным зобом, для диагностики которого достаточно определения уровня ТТГ и УЗИ ЩЖ; определение АТ-ТПО может помочь в дифференциальной диагностике с АИТ. При

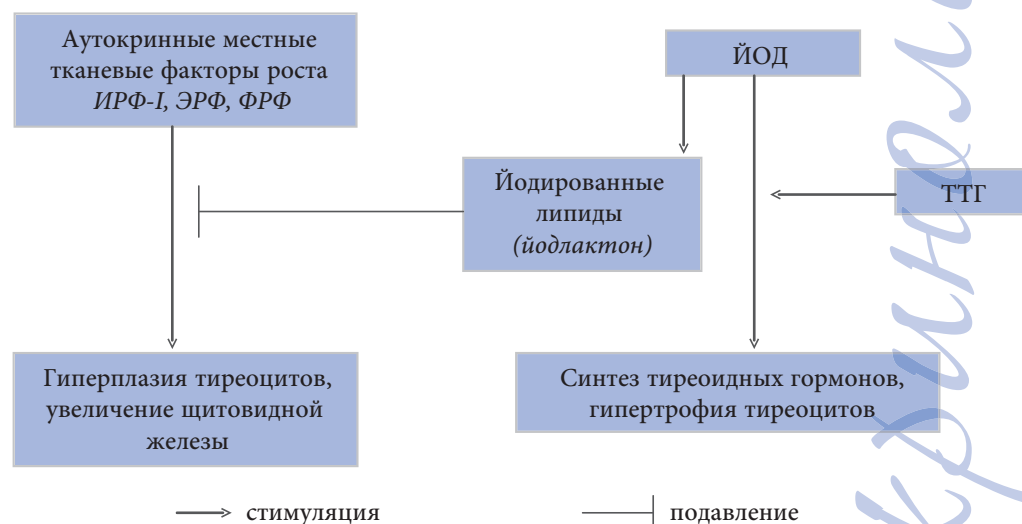


Рис. 1. Патогенез йододефицитного зоба

Таблица 1. Результаты клинических исследований, оценивающих различные схемы лечения эутиреоидного йододефицитного зоба

Автор, год	Пациенты		Терапия (дозы в мкг в день)			Уменьшение объема ЩЖ (%)		
	Число	Возраст	L-T4	KJ	L-T4 + KJ	L-T4	KJ	L-T4 + KJ
Schumm P., 1983	53	14–35	100	130	100 + 130	20		30
Olbricht T., 1985	39	18–63	100	500		28	22	
Leisner B., 1985	55	5–17		100			37	
Pfannenstiel P., 1988	74	28,1 ± 7,5	150		100 + 100	25		30
Hintze G., 1989	166	30–60	150	400	75 + 200	32	38	38
Hotze A., 1989	82	18–31	100		100 + 100	24		40
Einenkel D., 1992	30	13–15	100	150	50 + 100	42	52	51

обнаружении в ЩЖ узловых образований дополнительно проводится пункционная биопсия для исключения опухоли ЩЖ и скинтиграфия для исключения функциональной автономии, что может существенным образом отразиться на подходах к лечению. Прежде чем обсуждать лечение эутиреоидного зоба, необходимо четко представлять, какое патологическое значение он имеет, то есть какую опасность он несет для пациента. По современным представлениям, патологическое значение эутиреоидного зоба исчерпывается следующим:

- риск (небольшой) значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и формированием косметического дефекта;
- риск прогрессирования процесса в соответствии с этапами естественного течения йододефицитного зоба (формирование узлового и многоузлового зоба);
- риск развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза в отдаленном будущем;
- значительное повышение затрат на диагностику и лечение отдаленных последствий зоба (пункционная биопсия, оперативное вмешательство, терапия радиоактивным йодом), при том, что лечение диффузного эутиреоидного зоба значительно дешевле.

С позиций общей патологии ДЭЗ можно расценить как компенсаторную гипертрофию и гиперплазию ЩЖ, направленную на обеспечение организма тиреоидными

гормонами в условиях дефицита йода. Это обеспечение в условиях йодного дефицита происходит ценой хронической гиперстимуляции ЩЖ. Последняя запускает цепь последовательных гиперпластических процессов и соматических мутаций в тиреоцитах, итогом которых является формирование функциональной автономии ЩЖ. Отдельные клетки ЩЖ оказываются более чувствительными к стимуляции АРФ, в результате чего получают преимущественный рост. Так формируется узловой и многоузловой эутиреоидный зоб. Далее, в отдельных активно делящихся тиреоцитах, начинают запаздывать репаративные процессы, в результате чего накапливаются мутации, среди которых наибольшее значение имеют так называемые активирующие. Дочерние клетки, несущие активирующие мутации, приобретают способность автономно, то есть вне регулирующих эффектов ТТГ, продуцировать тиреоидные гормоны. Среди активирующих мутаций тиреоцитов в настоящее время наиболее известна мутация рецептора ТТГ, приводящая к его стойкой активации даже в отсутствии лиганда, а также мутация α -субъединицы Gs-белка каскада ТТГ-цАМФ, которая также стабилизирует его в активном состоянии. Конечным этапом естественного морфогенеза йододефицитного зоба является узловой и многоузловой токсический зоб. Этот процесс занимает многие десятилетия; отсюда след-

ствие: узловой и многоузловой токсический зоб наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста. В связи с этим одной из наиболее серьезных проблем легкого и умеренного йодного дефицита является высокая заболеваемость многоузловым и узловым токсическим зобом в старшей возрастной группе [23].

Консервативное лечение эутиреоидного зоба

На сегодняшний день разработано три варианта консервативной терапии эутиреоидного зоба: монотерапия препаратами йода, супрессивная терапия L-T4 и комбинированная терапия йодом и L-T4. Как уже было сказано, супрессивная монотерапия L-T4, по современным патогенетическим представлениям, не является лечением выбора при диффузном эутиреоидном зобе. Другими словами, препараты йода всегда должны быть частью комплексной терапии эндемического эутиреоидного зоба. Основные преимущества и недостатки трех обсуждаемых методов лечения представлены в таблице 2.

На первом этапе лечения детям и подросткам, как правило, целесообразно назначение монотерапии йодидом калия в дозе 100–200 мкг в день. В контролируемых клинических исследованиях (таблица 1) было показано, что на фоне терапии йодом за первые 6 месяцев объем ЩЖ может уменьшиться примерно на 30%. Основными преимуществами мо-

Таблица 2. Сравнительная характеристика различных методов лечения эутиреоидного зоба

Монотерапия йодидом калия	Монотерапия L-T4	Комбинация йода и L-T4
Носит этиотропную и патогенетическую направленность	Носит патогенетическую направленность	Носит этиотропную и патогенетическую направленность
Компенсирует йодный дефицит	Быстрый эффект в плане редукции зоба	Компенсирует йодный дефицит
Предотвращает гиперпластические процессы в ЩЖ	Требует подбора дозы	Предотвращает как гипертрофические, так и гиперпластические процессы в ЩЖ
Не требуется подбора дозы	Эффективна в любом возрасте	Максимально быстрое достижение эффекта в плане редукции зоба
Эффект по редукции зоба несколько отсрочен	Не предотвращает гиперпластические процессы в ЩЖ	Эффективна в любом возрасте
Эффективность снижается по мере увеличения возраста	Возможен рецидив зоба после отмены лечения	Отсутствует феномен отмены

Требует меньшей дозы L-T4, чем в случае монотерапии



нотерапии препаратами йода являются ее этиотропный характер (направлена на причину зоба), безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и в проведении частых гормональных исследований. К относительным недостаткам монотерапии йодом можно отнести то, что эффект развивается медленнее, чем при назначении терапии, в которую входит L-T4. Кроме того, эффективность монотерапии йодом обратно пропорциональна возрасту, то есть у взрослых она менее эффективна, чем у детей. Кроме того, как будет сказано ниже, монотерапия йодом недостаточно эффективна для профилактики послеоперационного рецидива зоба.

Основным преимуществом монотерапии L-T4 является ее эффективность и быстрота редукции объема ЩЖ за счет подавления гипертрофии тиреоцитов, в то время как основным недостатком – высокая вероятность рецидива зоба после отмены препарата. Это связано с тем, что на фоне назначения одного только L-T4 происходит уменьшение интрагипофизарного содержания йода. В связи с этим отмена препарата сопровождается достаточно быстрым увеличением объема ЩЖ до исходного. Так, в часто цитируемом исследовании D. Einkenkel (1992) [7] у подростков 13–15 лет изучались все три варианта лечения диффузного эутиреоидного зоба. Уменьшение объема ЩЖ спустя 6 месяцев произошло во всех трех группах: на фоне приема 100 мкг L-T4 – с $14,1 \pm 4,2$ мл до $8,3 \pm 2,6$ мл, на фоне приема 150 мкг йода – с $18,5 \pm 6,2$ мл до $8,8 \pm 2,7$ мл, а на фоне комбинации 100 мкг йода и 50 мкг L-T4 – с $17,2 \pm 3,1$ мл до $8,3 \pm 2,0$ мл. Спустя три месяца после прекращения лечения увеличение объема ЩЖ (до $11,3 \pm 2,5$ мл) произошло только в группе монотерапии L-T4. Кроме того, на фоне терапии йодом и комбинации йода и L-T4 произошло снижение показателей серой шкалы по данным УЗИ, что соответствует уменьшению размера фолликулов и содержания в них

На отечественном фармацевтическом рынке недавно появился новый комбинированный препарат «ЙОДОКОМБ». Он представлен двумя вариантами сочетания йода и L-T4 – «Йодокомб-50», содержащий 50 мкг L-T4 и 150 мкг йода, и «Йодокомб-75», содержащий 75 мкг L-T4 и 150 мкг йода.

коллоида. К таким же результатам приходит схожее по дизайну рандомизированное исследование G. Hintze (1989) [16], в которое вошли 166 пациентов с зобом. Феномен «отмены» демонстрирует и более позднее исследование группы G. Hintze (1992) [17], которое также изучает три основных метода лечения зоба (рис. 2). Как это показано на рисунке, после отмены монотерапии L-T4 объем ЩЖ быстро возвращается к исходному, чего не происходит на фоне терапии, которая подразумевала назначение йода – в виде монотерапии или в комбинации с L-T4.

Другим недостатком терапии L-T4 является возможность развития медикаментозного тиреотоксикоза при передозировке. В связи с этим она требует контрольных определений уровня ТТГ, то есть дозу L-T4 необходимо подбирать индивидуально. Целью терапии, в которую входит L-T4, является поддержание низконормального уровня ТТГ ($0,3–0,7$ мЕд/л), что у взрослых, как правило, требует назначения около 50–100 мкг L-T4.

Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина

Хорошо себя зарекомендовавшей в клинических исследованиях альтернативой монотерапии L-T4 и монотерапии препаратами йода является их комбинированное назначение. Когда речь идет о комбинации L-T4 с каким-либо препаратом или веществом, всегда, в первую очередь, возникает вопрос, не меняет ли это вещество биодоступность L-T4. В отношении йода на этот вопрос можно ответить отрицательно: йодид калия, который входит в фиксированные комбинации с L-T4, не изменяет биодоступность L-T4, как это было показано в исследовании G. Foerster (1998) и ряде других работ [11].

Вопреки представлениям о том, что назначение L-T4 с подавлением продукции ТТГ приводит к снижению захвата йода ЩЖ, то есть один компонент терапии как бы мешает другому, на практике эти компоненты оказывают синергичное действие на конечный результат – редукцию зоба. Концепция конкуренции йода

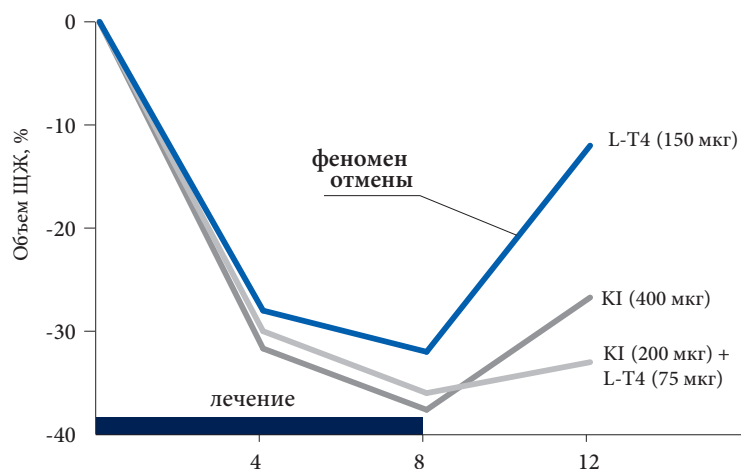


Рис. 2. Динамика объема ЩЖ на фоне трех вариантов лечения зоба

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

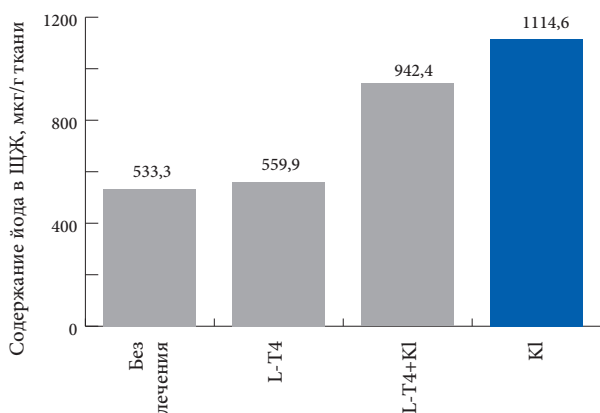


Рис. 3. Содержание йода в ткани ЩЖ, удаленной у пациентов, получавших различные варианты терапии эутиреоидного зоба

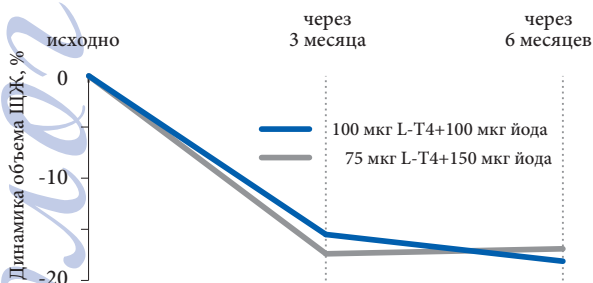


Рис. 4. Динамика объема ЩЖ на фоне двух вариантов комбинированной терапии зоба йодом и L-T4

и L-T4 на уровне тиреоцита не получила подтверждения и в экспериментальных работах, изучавших интрагитреоидное содержание йода на фоне различных вариантов терапии (рис. 3). Так, по данным Н. D. Röher (1986) [28], интрагитреоидное содержание йода на фоне комбинированной терапии существенно не отличается от такового на фоне монотерапии препаратами йода. По данным В. Saller (1991), комбинированная терапия 100 мкг йода и 100 мкг L-T4 не приводит к изменению интрагитреоидного содержания йода по данным флюоресцентной скитиграфии. При этом следует заметить, что назначение в контрольной группе 500 мкг йода в день привело к увеличению содержания йода в ЩЖ, но перевод в дальнейшем этих пациентов на указанную комбинированную терапию привел к большей редукции объема ЩЖ, чем на фоне монотерапии

такой большой дозой йода [30]. Тем не менее избыточное подавление продукции ТТГ большими дозами L-T4, вероятно, не оправдано, тем более что, по данным М. Grussendorf (1996) [14], корреляция между уровнем супрессии ТТГ и степенью редукции зоба практически отсутствует. В этом исследовании при сравнении монотерапии L-T4 (n = 45), с комбинацией L-T4 и 150 мкг йодида калия (n = 49) выяснилось, что на фоне лечения в обеих группах произошло сопоставимое уменьшение объема ЩЖ (16,8% и 18,5% соответственно), тем не менее, на фоне комбинированной терапии существенно чаще, чем при монотерапии L-T4, происходило снижение уровня ТТГ. Кроме того, на фоне монотерапии L-T4 происходило постепенное повышение уровня ТТГ по мере лечения. Это свидетельствует, во-первых, о постепенном снижении эффективности монотерапии L-T4 по мере увеличения длительности лечения, а во-вторых, о том, что добавление к терапии йода снижает потребность в L-T4. В качестве комбинированной терапии в этом исследовании назначалась фиксированная комбинация в одной таблетке 75–150 мкг L-T4 и 150 мкг йода.

О синергичности эффектов йода и L-T4 при назначении их в комбинации свидетельствуют результаты исследования Р. Pfannenstiel (1988), в котором было показано, что на фоне комбинированной терапии происходит значимо больший регресс объема ЩЖ (-30,3%), чем на фоне монотерапии L-T4 (-25,2%), при этом указанные различия появлялись уже через 3 месяца от начала лечения и сохранялись через 6 и 9 месяцев [27].

Таким образом, комбинированная терапия препаратами йода и L-T4 обладает при лечении зоба наибольшей эффективностью. Судя по всему, это связано с тем, что на ее фоне происходит воздействие сразу на два ключевых патогенетических механизма формирования зоба: йод оказывает антипролиферативный эффект, который опосредован снижением продукции тканевых факторов

роста и подавлением гиперплазии тиреоцитов, в то время как L-T4 подавляет продукцию ТТГ, предотвращая его гипертрофические эффекты на тиреоциты.

Важно заметить, что эффект комбинированной терапии проявляется независимо от супрессии ТТГ, то есть на ее фоне нет необходимости добиваться поддержания у пациента потенциально небезопасного субклинического тиреотоксикоза. В рандомизированном исследовании М. Kreissl (2001) [23] проводилось сравнение двух вариантов комбинированной терапии. 44 пациента (по 22 в каждой группе) с диффузным эутиреоидным зобом получали фиксированную комбинацию 100 мкг L-T4 и 100 мкг йодида калия или 75 мкг L-T4 и 150 мкг йодида калия. Контрольные исследования, включая оценку интрагитреоидного содержания йода, проводились через 3 и через 6 месяцев от начала терапии. В итоге были продемонстрированы одинаковая эффективность двух вариантов лечения в плане редукции зоба (рис. 4) и отсутствие различий между ними по интрагитреоидному содержанию йода. Единственное отличие состояло в большей частоте подавления ТТГ на фоне комбинации 100 мкг L-T4 и 100 мкг йода. Автор делает вывод о том, что комбинация с меньшим содержанием L-T4 более предпочтительна, поскольку столь же эффективна, но более безопасна для пациентов, так как реже сопровождается медикаментозным тиреотоксикозом. Такие же выводы позволило сделать схожее по дизайну более позднее исследование Л. А. Hotze (2002) [19], сравнивавшее две фиксированные комбинации йода и L-T4 (100 + 100 и 150 + 75 мкг соответственно): отличий по степени редукции зоба между двумя препаратами выявлено не было.

Аналогичные данные были получены в рандомизированном исследовании В. Klemenetz (1998) [20]. В нем 105 пациентам с эутиреоидным зобом назначалась либо комбинация 150 мкг йода с индивидуально адаптированной дозой L-T4, или фиксированная ком-



бинация 100 мкг йода и 100 мкг L-T4. В обеих группах объем ЩЖ спустя 12 недель лечения снизился примерно на 24%. Суммируя результаты исследования, авторы делают вывод, что подбор дозы L-T4 в рамках комбинированной терапии исходя из расчета около 1,4 мкг на 1 кг веса часто приводит к передозировке, нередко с полным подавлением уровня ТТГ. В связи с этим было рекомендовано исходить из расчета 1,0 мкг на 1 кг веса, то есть назначать относительно меньшие дозы L-T4. Схожее исследование той же группы авторов (Foerster G., et al., 1998) опять же не выявило существенных различий фиксированной комбинации 100 мкг L-T4 и 100 мкг йода по сравнению с йодом (150 мкг) и различными дозами L-T4 (75, 100 и 150 мкг), которые назначались в виде двух отдельных препаратов [10]. На мой взгляд, в ситуации, когда есть возможность выбора нескольких лекарственных форм, которые в одной таблетке комбинируют йод с разными дозами L-T4, этот вопрос не является принципиальным. Более того, логично предположить, что, когда речь идет об отдельных пациентах (а не о больших группах в рамках исследования), возможность индивидуального выбора гормонального компонента комбинированной терапии зоба в зависимости от веса пациента и, отчасти, от исходного уровня ТТГ позволяет значительно снизить риск передозировки. Таким образом, комбинированная терапия препаратами йода и L-T4 на сегодняшний день является наиболее эффективным и относительно безопасным методом лечения эутиреоидного зоба. Это связано с тем, что она направлена сразу на два патогенетических механизма его формирования, не сопровождается феноменом отмены (рецидивом зоба) и ее эффективное ведение не требует назначения больших доз L-T4, приводящих к подавлению уровня ТТГ ниже нормы, что несет риск осложнений медикаментозного тиреотоксикоза. Существуют два варианта назначения комбинации йода и L-T4.

Первый вариант подразумевает исходное назначение монотерапии препаратами йода, а при отсутствии эффекта – добавление к йоду L-T4. Такая схема больше всего подходит для лечения зоба у детей, поскольку именно у них можно ожидать достаточной эффективности монотерапии йодом. Второй вариант подразумевает назначение комбинации йода и L-T4 уже на первом этапе лечения. Это наиболее рациональный подход для лечения диффузного эутиреоидного зоба у взрослых пациентов [32], в связи с тем, что монотерапия йодом в этом случае значительно менее эффективна. Подбор дозы осуществляется по гормональному компоненту, то есть по L-T4. Его доза должна быть такой, чтобы уровень ТТГ поддерживался в низконормальном диапазоне (0,3–0,7 мЕд/л), но не был подавлен. Доза йода обычно выбирается исходя из суточной потребности в этом микроэлементе (100–200 мкг в день). Комбинированная терапия может назначаться в виде двух разных препаратов, но наиболее просто и удобно для пациента ее назначение в виде одной таблетки с необходимой фиксированной комбинацией йода и L-T4. На фармацевтическом рынке многих европейских стран представлено достаточно много препаратов, содержащих сочетание различных доз L-T4 с йодом, что позволяет индивидуализировать комбинированную терапию и, таким образом, сделать ее максимально безопасной. На отечественном фармацевтическом рынке недавно появился новый комбинированный препарат «ЙОДОКОМБ». Он представлен двумя вариантами сочетания йода и L-T4 – «Йодокомб-50», содержащий 50 мкг L-T4 и 150 мкг йода, и «Йодокомб-75», содержащий 75 мкг L-T4 и 150 мкг йода. Удобство использования двух дозировок «Йодокомба» заключается в возможности индивидуальной титрации дозы L-T4 (по уровню ТТГ) в составе комбинированного препарата от 50 до 150 мкг в день, что определяет эффективность и безопасность лечения.

Удобство использования двух дозировок «Йодокомба» заключается в возможности индивидуальной титрации дозы L-T4 (по уровню ТТГ) в составе комбинированного препарата от 50 до 150 мкг в день, что предопределяет эффективность и безопасность лечения.

Послеоперационная профилактика узлового зоба

Общая тенденция хирургии ЩЖ в последние десятилетия заключается в том, что если хирургическая операция на ЩЖ по поводу эутиреоидного зоба вообще предпринимается, то удаляется большая часть органа, после чего пациент получает заместительную терапию L-T4. То есть, с одной стороны, речь идет о значительных ограничениях в показаниях к оперативному лечению, а с другой – к тому, что в тех ситуациях, когда операция действительно показана, чаще всего наиболее рациональным оказывается проведение тиреоидэктомии. Наряду с этим отсутствие в нашей стране единых подходов к оперативному лечению заболеваний ЩЖ приводит к тому, что эндокринологи сталкиваются с пациентами, в отношении которых в одинаковых клинических ситуациях предпринимаются совершенно разные по объему операции. Чаще всего приходится сталкиваться с пациентами, которым была предпринята частичная резекция ЩЖ с оставлением того или иного объема тиреоидной ткани (тиреоидный остаток). Субтотальная или частичная резекция ЩЖ являются самыми частыми объемами хирургических вмешательств на ЩЖ в нашей стране. Разбирая принципы профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций ЩЖ, прежде всего следует отметить, что такая профилактика необходима. На это указывает тот факт, что риск послеоперационного рецидива узлового зоба после частич-

Эндокринология

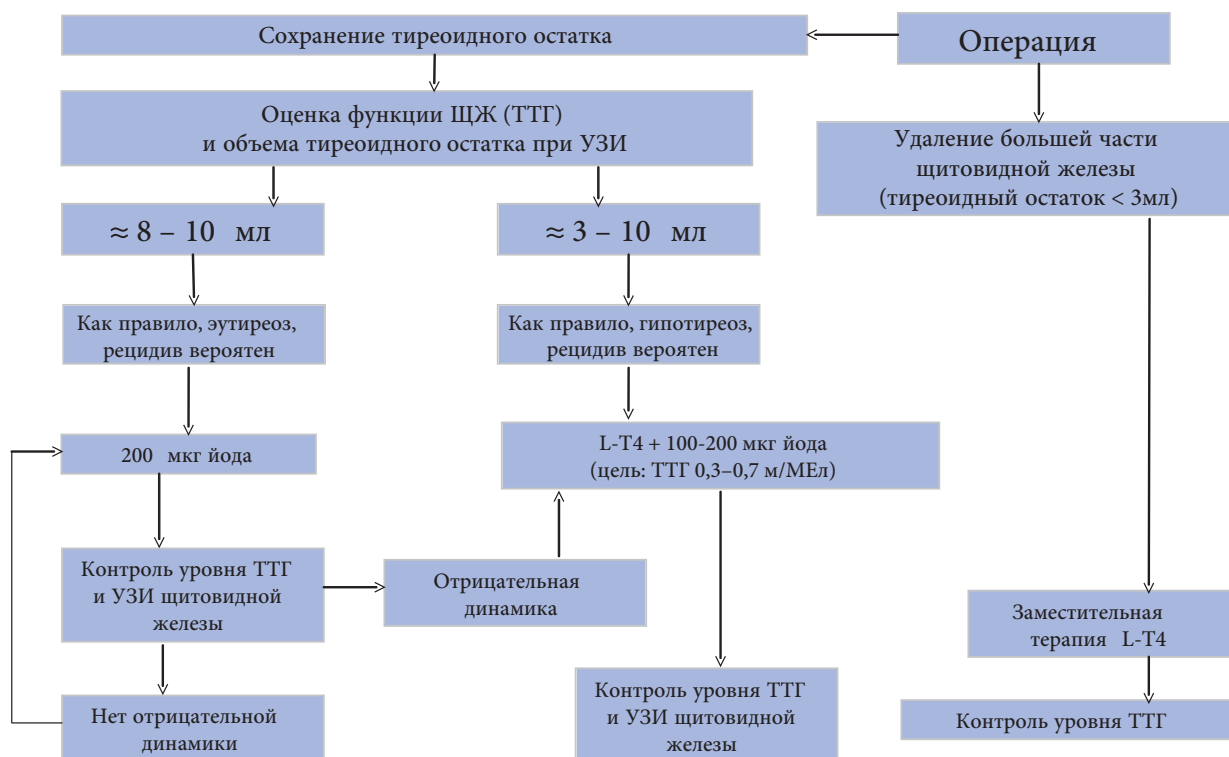


Рис. 5. Послеоперационная профилактика рецидива узлового зоба

ных резекций ЩЖ достаточно высок и варьирует от 20 до 80% [12, 21]. Поскольку рецидив узлового зоба в тиреоидном остатке обусловлен активной пролиферацией тиреоцитов, то, исходя из сказанного выше о патогенезе йододефицитного зоба, можно предположить, что эффективным в плане предотвращения его рецидива может быть назначение препаратов йода. И действительно, в рандомизированном исследовании С. Carella (2002) [6], в которое вошли 139 пациентов после резекции ЩЖ, было показано, что в том случае, когда терапия L-T4 дополнялась йодом, спустя 12 месяцев у пациентов определялся меньший объем тиреоидного остатка, чем у получавших монотерапию L-T4. Суммируя полученные данные, авторы делают выводы о том, что добавление к терапии йода улучшает результаты послеоперационной терапии L-T4, причем у пациентов как с большим, так и с малым объемом тиреоидного остатка. На фоне монотерапии L-T4 удовлетворительных результатов в этой работе удалось достичь только у пациентов с подавлен-

ным уровнем ТТГ, тогда как эффективность комбинированной терапии и в этой ситуации зависела от уровня ТТГ. Это опять же указывает на то, что комбинированная терапия не требует поддержания у пациента подавленного ТТГ, без потери своей эффективности.

В рандомизированном исследовании J. Feldkamp (1997) [9], в котором 107 пациентов наблюдались после резекции ЩЖ на протяжении 52 недель, было показано, что рецидивы могли возникать как на фоне монотерапии L-T4, так и на фоне комбинированной терапии L-T4 с йодом, но в последнем случае происходило существенно большее снижение уровня тиреоглобулина, который в данном случае можно рассматривать как маркер гиперстимуляции тиреоцитов, а его высокий уровень – как предиктор рецидива зоба.

Как уже неоднократно указывалось, гиперпластические процессы в ЩЖ, наиболее вероятно, развиваются по независимым от ТТГ механизмам. И действительно, по данным М. Rotondi (2000) [29], вероятность рецидива узлового зоба после резекции ЩЖ

мало зависела от поддерживавшегося уровня ТТГ на фоне различных (супрессивных, заместительных) доз L-T4. По данным этого исследования, вероятность рецидива преимущественно зависела от объема тиреоидного остатка. Таким образом, монотерапия L-T4 в различных дозах (даже супрессивных) не снижает вероятность рецидива узлового зоба, независимо от достигаемого на ее фоне уровня ТТГ.

Преимущества комбинированной терапии в плане профилактики рецидива зоба были продемонстрированы и в проспективном исследовании Р.М. Schumm-Draeger (2003) [31], в котором пациенты получали комбинацию 150 мкг йода и 75 мкг L-T4. Полученные данные позволили сделать авторам следующие выводы:

- у пациентов с большим тиреоидным остатком, который обеспечивал эутиреозное состояние, на фоне комбинированной терапии происходило более выраженное уменьшение объема остаточной ткани ЩЖ, чем на фоне монотерапии йодом (200 мкг);

Йодокомб®

Левотироксин натрия + калия йодид 50/150 мкг
75/150 мкг



Гармония двойного эффекта

Два компонента, две дозировки, два показания



Лечение диффузного
эутиреоидного зоба



Профилактика рецидива
зоба после резекции
щитовидной железы



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



В том случае, если у пациента после операции развивается гипотиреоз (даже субклинический с небольшим повышением уровня ТТГ) и при этом ЩЖ удалена не полностью (тиреоидный остаток около 3–10 мл), ему рекомендуется назначение комбинированной терапии препаратами йода и L-T4.

- у пациентов с послеоперационным гипотиреозом на фоне комбинированной терапии также происходил более выраженный регресс объема остаточной тиреоидной ткани, чем на фоне монотерапии L-T4.

Последний момент требует более детального обсуждения. Действительно, после резекции ЩЖ, несмотря на сохранение тиреоидного остатка того или иного объема, у многих пациентов развивается послеоперационный гипотиреоз. В ситуации, когда была предпринята тиреоидэктомия, гипотиреоз развивается в 100% случаев, и при этом у пациента отсутствует тиреоидный остаток и все наблюдение подразумевает оценку уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T4. В случае резекции ЩЖ, помимо необходимости компенсации гипотиреоза L-T4, у пациента

нужно периодически контролировать состояние оставшейся части ЩЖ при помощи УЗИ, поскольку развитие послеоперационного гипотиреоза не исключает возможность рецидива узлового зоба в тиреоидном остатке. В такой ситуации опять же наиболее рационально назначение комбинированной терапии L-T4 и йодом. В этой ситуации L-T4 будет компенсировать послеоперационный гипотиреоз, а йод будет способствовать профилактике рецидива зоба. Как и в случае лечения зоба, в этой ситуации на фоне комбинированной терапии уровень ТТГ рекомендуется поддерживать в низконормальном диапазоне.

Таким образом, на сегодняшний день алгоритм лечения и профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба во многом исходит из объема оставшейся тиреоидной ткани, который оценивается при помощи УЗИ [8]. В нашей модификации он представлен на рис. 5. Наиболее прост этот алгоритм в ситуации, когда пациенту предпринята тиреоидэктомия (предельно субтотальная резекция), которая приводит к развитию гипотиреоза, при этом рецидив узлового зоба невозможен. В этом случае пациенту назначается L-T4 под контролем уровня ТТГ, а в других методах исследования необходимости нет.

Если объем тиреоидного остатка достаточно велик, чтобы поддер-

живать эутиреоидное состояние (обычно около 10 мл), пациенту может быть назначена монотерапия препаратами йода в дозе около 200 мкг в день. Хотя, в соответствии с процитированной выше работой, комбинированная терапия L-T4 и йодом имеет определенные преимущества и в этой ситуации. В том случае, если на фоне монотерапии йодом, по мере наблюдения, со временем выявляется повышение уровня ТТГ (развивается субклинический гипотиреоз) или при УЗИ выявляется прогрессирующее увеличение размера ЩЖ (рецидив зоба), лечение дополняется L-T4 с целью поддержания уровня ТТГ в интервале 0,3–0,7 мМЕ/л.

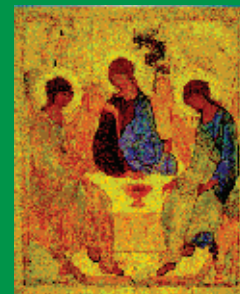
В том случае, если у пациента после операции развивается гипотиреоз (даже субклинический с небольшим повышением уровня ТТГ) и при этом ЩЖ удалена не полностью (тиреоидный остаток около 3–10 мл), ему рекомендуется назначение комбинированной терапии препаратами йода и L-T4. В данном случае L-T4 назначается для заместительной терапии L-T4, а йод, подавляя пролиферативные процессы в тиреоидном остатке, обеспечивает профилактику рецидива узлового зоба. Комбинированная терапия подразумевает назначение либо отдельно двух препаратов, либо, что значительно более удобно для пациента, фиксированных комбинаций йода и L-T4 в одной таблетке.

Литература →
С. 89

эндокринология



XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



11–15 апреля 2011 года, г. Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Хронические неинфекционные заболевания человека: профилактика, лечение, мониторинг, стратегии сокращения факторов риска ■ Первичная медико-социальная помощь: пути совершенствования ■ Медицинская этика, деонтология, мораль современного врачебного сообщества ■ Стратегия и тактика лечения основных заболеваний человека с позиций доказательной медицины ■ Инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям ■ Новые технологии диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Актуальные вопросы неврологии и психиатрии ■ Эндокринологические заболевания в акушерско-гинекологической практике ■ Безопасность применения лекарственных средств ■ Информационные технологии в медицине

Организационные формы: пленарные доклады, активные 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
(артериальная гипертония) | ■ Ревматология | ■ Неонатология |
| ■ Гастроэнтерология | ■ Эндокринология (сахарный диабет) | ■ Педиатрия (оказание догоспитальной помощи) |
| ■ Пульмонология | ■ Онкология | ■ Педиатрия (кардиология) |
| ■ Неврология | ■ Гематология (клиническая гемостазиология) | |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | |
|----------------------|----------------------------|
| ■ Кардиология | ■ Стоматология |
| ■ Внутренние болезни | ■ Клиническая фармакология |
| ■ Гастроэнтерология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Лечение 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» (XII выпуск).

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 10	30. 12. 10
Тезисы	01. 09. 10	15. 12. 10
Конкурсные работы	01. 09. 10	18. 01. 11
Регистрационные карты	01. 09. 10	05. 04. 11
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 10	11. 03. 11

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»



Литература

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Д. Примак, С. Елизарова

Новые средства для лечения сахарного диабета типа 2: миметики инкретина и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
Что выбрать?

1. Prevalence of Diabetes Worldwide: Country and Regional Data. World Health Organization. Available from: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/. 2008.
2. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009. 58: 773–795.
3. Государственный Реестр лекарственных средств Российской Федерации. Available from: <http://www.regmed.ru/search.asp/> 2010.
4. Вукулова О.К., Шестакова М.В. Клиническая эффективность миметика инкретина экзенатид: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2. *Consilium Medicum. Эндокринология*. 2008. 10 (9): 2-7.
5. Аметов А.С. Влияние терапии экзенатидом на различные показатели метаболизма и факторы риска диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2008. 16 (28): 2-7.
6. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин) – новый класс препаратов для лечения больных сахарным диабетом типа 2. *Фарматека. Эндокринология*. 2007. 11 (145): 20-23.
7. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Вилдаглиптин – новый препарат из класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета типа 2. *Фарматека. Эндокринология*. 2009. 3 (177): 12-16.
8. Malone J., Trautmann M., Wilhelm K. et al. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009. 18 (3): 359-67.
9. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006. 368: 1696-1705.
10. Davidson J.A., Parente E.B., Gross J.L. Incretin Mimetics and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Innovative Treatment Therapies for Type 2 Diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2008. 52 (6): 1039-49.
11. Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin. J. Med*. 2009. 76 (Suppl. 5): S28-38.
12. Buse J.B., Henry R.R., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004. 27 (11): 2628-35.
13. DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005. 28: 1092–1100.
14. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005. 28: 1083–91.
15. Zinman B., Hoogwerf B.J., Durán García S. et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2007. 146: 477–85.
16. Barnett A.H., Burger J., Johns D. et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin. Ther*. 2007. 29: 2333–48.
17. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2005. 143: 559–69.
18. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*. 2007. 50: 259–67.
19. Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D. et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *Clin. Ther*. 2008. 30: 1448–60.
20. DeFronzo R.A., Okerson T., Viswanathan P. et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. 24: 2943–52.
21. Kim D., MacConell L., Zhuang D. et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007. 30: 1487–93.
22. Drucker D.J., Buse J.B., Taylor K. et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008. 372: 1240–50.
23. Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K. et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006. 29: 2632–7.
24. Raz I., Hanefeld M., Xu L. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006. 49: 2564–71.
25. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. 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: 2638–43.
26. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther*. 2006. 28: 1556–68.
27. Hermansen K., Kipnes M., Luo E. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes. Metab*. 2007. 9: 733–45.
28. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with 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.
29. Raz I., Chen Y., Wu M. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. 24: 537–50.
30. Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A. Vildagliptin in drug naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm. Metab. Res*. 2007. 39: 218–23.
31. Pan C., Yang W., Barona J.P. et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet. Med*. 2008. 25: 435–41.
32. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2007. 76: 132–8.
33. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Med*. 2007. 24: 955–61.
34. Garber A.J., Schweizer A., Baron M.A., Rochotte E., Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes. Obes. Metab*. 2007. 9: 166–74.
35. Göke B., Hershon K., Kerr D. et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naive patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm. Metab. Res*. 2008. 40: 892–5.
36. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007. 298 (2): 194–206.
37. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C.L. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008. (2): CD006739.
38. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. 24 (1): 275–286.
39. Rosenstock J., Kim S.W., Baron M.A. et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2007. 9 (2): 175–85.
40. Bunck M.C., Diamant M., Cornér A. et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetes patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2009. 32: 762–8.
41. Riche D.M., East H.E., Riche K.D. Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis. *Am. J. Med. Sci*. 2009. 337 (5): 321–8.
42. Mari A., Scherbaum W.A., Nilsson P.M. et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008. 93: 103–9.
43. Dore D., Seeger J., Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr. Med. Res. Opin*. 2009. 25 (4): 1019–27.
44. Lage M.J., Fabunmi R., Boye K.S., Misurski D.A. Comparison of costs among patients with type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin therapy. *Adv. Ther*. 2009. 26 (2): 217–29.
45. Davies M.J., Donnelly R., Barnett A.H. et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2



Литература

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Д. Примак, С. Елизарова

Новые средства для лечения сахарного диабета типа 2: миметики инкретина и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
Что выбрать?

diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11 (12): 1153-62.
46. *Misurski D., Lage M.J., Fabunmi R., Boye K.S.* A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2009. 7 (4): 245-54.

47. *DeFronzo R.A., Triplitt C., Qu Y. et al.* Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Care.* 2010. Jan 27.

Романцова Т.И., Зекиер В.Ю.

Возможности и преимущества вилдаглиптина в комбинированной сахароснижающей терапии

- Ahren B., Foley J.E.* The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2008. 159: 8-14.
- Ahren B., Gomis R., Standl E. et al.* Twelve- and 52-weeks efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004. 27: 2874-80.
- Ahren B., Landin-Olsson M., Jansson P.A. et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89: 2078-2084.
- Ashokkumar N., Pari L.* Effect of N-benzoyl-D-phenylalanine and metformin on carbohydrate metabolic enzymes in neonatal streptozotocin diabetic rats. *Clinica Chimica Acta.* 2005. 351: 105-113.
- Blonde L., Dagogo-Jack S., Banerji M.A. et al.* Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial - a primary care, type 2 diabetes study. *Diabet Obes. Metab.* 2009. 11: 978-986.
- Bolli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E.* Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes. Metab.* 2008. 10: 82-90.
- Bosi E., Camisaca R.P., Collober C. et al.* Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007. 30: 890-895.
- Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M.* Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11: 506-515.
- Cheng J.T., Huang C.C., Liu I.M. et al.* Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 2006. 55: 819-825.
- Ciaraldi T.P., Kong A.P., Chu N.V. et al.* Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2002. 51: 30-36.
- Croxtall J.D., Keam S.J.* Vildagliptin: a review of use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2008. 68 (16): 2387-2409.
- Diamanti-Kandaraki E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.* Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010. 162: 193-212.
- Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al.* Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11: 157-166.
- Gunton J.E., Delhanty P.J., Takahashi S., Baxter R.C.* Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. 88: 1323-1332.
- Leibowitz G., Kaiser N., Cerasi E.* Balancing needs and means: the dilemma of the β -cell in the modern world. *Diabetes Obes. Metab.* 11 (Suppl. 4). 2009. 1-9.

- Lenhard J.M., Klierer S.A., Paulik M.A. et al.* Effects of troglitazone and metformin on glucose and lipid metabolism: alterations of two distinct molecular pathways. *Biochem. Pharmacol.* 1997. 54: 801-808.
- Halimi S., Schweizer A., Minic B. et al.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management.* 2008. 4 (3): 481-492.
- Marchetti P., Del Guerra S., Marselli L. et al.* Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89: 5535-5541.
- Mari A., Sallas W.M., He Y.L. et al.* Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90. 4888-4894.
- Mithieux G., Guignot L., Bordet J.C., Wiernsperger N.* Intrahepatic mechanisms underlying the effect of metformin in decreasing basal glucose production in rats fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2002. 51: 139-143.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006. 29: 1963-1972.
- Ren T., He J., Jiang H. et al.* Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *J. Molec. Endocrinol.* 2006. 37: 175-183.
- Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C.L.* Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2008. CD006739. doi:10.1002/14651858.CD006739.pub2.
- Stumvoll M., Haring H.U., Matthaei S.* Metformin. *Endocr. Res.* 2007. 32: 39-57.
- UK Prospective Diabetes Study Group.* Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK-PDS 34). *Lancet.* 1998. 352: 854-865.
- Wiernsperger N.* 50 years later: is metformin a vascular drug with antidiabetic properties? *Brit. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007. 7: 204-215.
- Wulflele M.G., Kooy A., De Zeeuw D., et al.* The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004. 256: 1-14.
- Yuan L., Ziegler R., Hamann A.* Metformin modulates insulin post-receptor signaling transduction in chronically insulin-treated Hep G2 cells. *Acta Pharmac. Sinica.* 2003. 24: 55-60.
- Zhou G., Myers R., Li Y. et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001. 108: 1167-1174.
- Zou M-H., Wu Y.* AMP-activated protein kinase activation as a strategy for protecting vascular endothelial function. *Clin. Experiment. Pharmacol. Physiol.* 2008. 35: 535-545.

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко

Глюкофаж в настоящем и будущем

- Scherthaner G., Barnett A.H., Betteridge D.J. et al.* 2010. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia.* 53: 1258-1269.
- Cusi K., Consoli A., DeFronzo R.A.* Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. 81: 4059-4067.
- Jonson A.B., Webster J.M., SUM C.F.* The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients. *Metabolism.* 1993. 42: 1217-1222.
- Jackson R.A., Hawa M.L., Jaspán J.B. et al.* 1987. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1997. 36: 632-640.

- Jappesen J., Zhou M.Y., Chen Y.D., Reaven G.M.* Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care.* 1994. 17: 1093-1099.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // *Diabetes.* 1995. V. 44. P. 1249-1258.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* // *The Lancet.* 1998. V. 352. P. 837-853.
- Scarpello J.H.* Improving survival with metformin: the evidence base to day. *Diabetes and Metabolism.* 2003. 29: 6S36-6S43.
- Jonson J.A. et al.* *Diabetes Care.* 2002. 25: 2244-2248.



Литература

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко
Глюкофаж в настоящем и будущем

10. Hermann L.S., Schersten B., Bitzen P.O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea along and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994. 17: 1100-1109.
11. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type 2 diabetes results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am. J. Med*. 1997. 103: 491-497.
12. International Diabetes Federation. 2005. Global guideline for type 2 diabetes.
13. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009. 32: 193-203.
14. Bailey C.J., Howlett H.C.S. Defining patient populations not indicated for metformin. *The Gold Standard. A Scientific Handbook*. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. 2007. P. 193-198.
15. Emsley-Smith A.M., Boyle D.I., Evance J.M., Sullivan F., Morris A.D. Contraindication to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic Medicine*. 2003. 18: 483-488.
16. Stacpoole P.W., Wright E.C., Baumgarten T.G. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adult. DCA-Lactic Acidosis Study Group. 1992. *The Am. Journal of Medicine*. 97: 47-54.
17. Eurich D.T., Majumdar S.R., Mc Alister F.A., Tsuyuki R.T., Johanson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes care*. 2005. 28: 2345-2351.
18. Mc Donald A., Eurich D.T., Majumdar S.R. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010. 33: 1210-1219.
19. Bowker S.L., Veugelers P., Majumdar S.R., Jonson J.A. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabetes Care*. 2006. 29: 254-258.
20. Currie C.J., Pool C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. DOI: 10. 1007/s00125-009-1440-6.
21. Landman G.W.G., Kleefstra N., Van Haleren K.J.J. Metformin associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010. 33: 322-326.
22. Берутейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные. НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Санкт-Петербург. Сборник тезисов VIII Российского онкологического конгресса. М. 22-24 ноября 2004 года.
23. William W. Shields, Thompson K.E., Grice G.A. et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2009. 2 (3): 157-163.

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская
Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

1. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet. Med*. 2003. 20 (9): 693-702.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА. М. 2006. С. 320-9.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabet Care*. 2003. 26: 3160-7.
4. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007. 24: 451-63.
5. De Fronzo R.A. Insulin resistance: multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. *Neth. J. Med*. 1997. 50: 191-197.
6. Temer R.E., Neil H.A. Sulphonylureas and hypoglycaemia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1988. 296: 949-950.
7. Chan J.C.N., Cockram C.S., Critchley J.A.J.H. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug 5a/1996*. 15: 135-157.
8. Robertson D.A., Home P.D. Problems and pitfalls of sulphonylurea therapy in older patients. *Drugs Aging*. 1993. 3: 510-524.
9. De Fronzo R.A., Goodman A.M. The Metformin Investigator Group: Efficacy of Metformin in patients with NIDDM. *N. Engl. J. Med*. 1995. 333: 541-549.
10. King H., Rewers M. WHO Ad HOC Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*. 1993. 16: 157-177.
11. Melander A., Donnelly R., Rydberg T. Is there a concentration-effect relationship for sulphonylureas? *Clin. Pharmacokinet*. 1998. 34: 181-188.
12. Fuhendorff J., Rorsman P., Kofod H., Brand C.L., Rolin B., MacKay P., Shyrnko R., Car R.D. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*. 1998. 47: 345-351.
13. Bokvist M., Hey M., Pbulsen C.R., Buschard K., Gromada J.A. 4166 but not repaglinide stimulate Ca²⁺-evoked, K(ATP) channel independent, secretion in rat pancreatic a- and b-cells. *Diabetologia*. 1998. 41 (Suppl. 1): Abstract 543.
14. Vinambres C., Villanueva-Ptenacairillo M.L., Valverde I., Malaisse W.J. Repaglinide preserves nutrient-stimulated biosynthetic activity in rat pancreatic islets. *Pharmacol. Res*. 1996. 34: 83-85.
15. Louchami K., Jijakli H., Sener A., Malaisse W.J. Effect of repaglinide upon nutrient metabolism, biosynthetic activity, cationic fluxes and insulin release in rat pancreatic islets. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol*. 1998. 99: 155-168.
16. Bakkali-Nadi A., Malaisse-Lagae F., Malaisse W.J. Insulinotropic action of meglitimide analogues; concentration-reponse relationship and nutrient dependency. *Diabetes Res*. 1994. 27: 81-87.
17. Oliver S., Ahmad S. Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new oral antidiabetic agent for patients with Type 2 diabetes (NIDDM). *Diabetologia*. 1997. 40 (Suppl 1): A320.
18. Owens D.R. Repaglinid-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drug. *Diabetic Med*. 1998. 15 (Suppl 4.): S28-S36.
19. Hatorp V., Hasslacher C., Clauson P. Pharmacokinetics of repaglinide in Type 2 diabetes patients with and without renal impairment. *Diabetologia*. 1999. 42 (Suppl. 1): A242.
20. Smpke R.K., Chatterjee V.K., ORabilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J. Clin. Invest*. 2006. 116: 581-9.
21. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med*. 2007. 356: 2457-71.
22. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007. Sep. 29. 370 (9593): 1129-36.
23. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Мед. практика. 2000.
24. Cusi K., DeFronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. // *Diabetes Rev*. 1998. 6: 89-131.
25. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. // *Am. J. Med*. 1997. 102: 99-110.
26. Kirpichnikov D., McFarlane S.L., Sowers J.R. Metformin: An Update. // *Ann. Intern. Med*. 2002. 137: 25-33.
27. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696-704.
28. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце*. Том 3. № 1 (13). 2004. С. 36-40, 15.
29. Matthaesi S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes. // *Diabetes*. 1999. 40 (7): 850-7.
30. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. // *Diabetes*. 2002. 51: 2074-81.
31. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. // *Biochem. J*. 2000. 348: 607-14.
32. Lalau J.D., Vermersch A., Hary L., Andrejak M., Isnard F., Quichaud J. Type 2 diabetes in elderly: an assessment of metformin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol*. 1990. 28: 329-32.
33. Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. // *Diabetes*. 2001. 49 (5): 735-740.
34. Gregori F., Ambrosi F., Manfredi S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. // *Diabet. Med*. 1999. 16 (12): 1016-24.



Литература

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская

Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

35. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696-704, 16. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86: 713-8.
36. Glim M. Diabetes Prevention Program for Type II's. // *Diabetes Self-Management*. 1996. V. 13 (5): 8-9.
37. Jones G.C., Macklin J.P., Alexander W.D. Contraindications to the use of metformin. // *Br. Med. J.* 2003. 326: 4-5.
38. Unger R.H., Eisentraut A.M. Enteroinular axis. *Arch. Intern. Med.* 1969. 124: 261-266.
39. Flint A., Raben A., Astrup A. et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in human. // *J. Clin. Invest.* 1998. 101: 515-20.
40. Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89 (6): 3055-61.
41. Kreyman B., Williams G., Ghatei M.A. Glucagon-like peptide 1 (7-36): a physiological incretin in man. // *Lancet*. 1987. 2: 1300-4.
42. Nauck M., Stockmann F., Ebert R. & W. Creutzfeldt: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. // *Diabetologia* 29. 46-52. 1986.
43. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. 286: E882-E90.
44. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. 287: E 199-E 206.
45. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. // *Horm. Metab. Res.* 2004. 36 (11-12): 842-5.
46. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B. et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. // *Diabetes Spectrum*. 2004. 17: 183-190.
47. Drucker D.J. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. // *Gastroenterology*. 2002. 122: 531-44.
48. Holst J.J. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagons-like peptide-1. // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 1999. 8 (9): 1409-15.
49. Kieffer T.J., Habener J.F. The glucagon-like peptides. // *Endocrine Reviews*. 1999. 20 (6): 876-913.
50. Dungan K., Buse J.B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. // *Clinical. Diabetes*. 2005. 23: 56-62.
51. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion. // *J. Clin. Endocrinol.* 1965. 25: 1317-24.
52. Pospisilik J. et al. DDPiv treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003. 52: 740-741.
53. Li Y. et al. GLP-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003. 278: 471-478.
54. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic {beta}-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 1695-1704.
55. asr C.E., B.J. Hoogwerf, Faiman C., Reddy S.S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. // *Cleve Clin. J. Med.* 1999. Vol. 66. P. 247-253.
56. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 405-412.
57. Gaede P., Pedersen O. Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? // *Horm. Metab. Res.* 2005. Vol. 37. (Suppl. 1). P. 76-82.
58. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. // *Horm. Metab. Res.* 2004. Vol. 36. P. 747-754.
59. Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2006. Vol. 38. P. 831-844.
60. Herman G.A., Bergman A., Wagner J.A. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic (PK) profile and the propensity for drug-drug interactions (DDI). // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. (Suppl. 1). P. 481 (Abstract).
61. Deacon C.F. MK-431 Merck. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 6: 419-426. 2005.

О.В. Воробьева

Диабетические нейропатии. Подходы к лечению

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. // *Сахарный диабет*. 1998. № 1: 7-18.
2. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. 77 (3): 354-358.
3. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999. 53: 2113-2121.
4. Subramony S.H., Wilbourn A.J. Diabetic proximal neuropathy: clinical and electromyographic studies. *J. Neurol. Sci.* 1982. 53: 293-304.
5. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain*. 2001. 124: 1197-1207.
6. Dyck P.J.B., Windebank A.J. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002. 25 (4): 477-491.
7. Kawamura N., Dyck P.J., Schmeichel A.M., Engelstad J.K., Low P.A., Dyck P.J. Inflammatory mediators in diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Acta Neuropathol.* 2008. 115 (2): 231-239.
8. Громова О.А., Панасенко О.М., Скальный А.В. Нейрохимические аспекты механизма действия современных нейропротекторов природного происхождения: Актовегина и Церебролизата (элементный анализ и ферментативная антиокислительная активность). // Сборник статей «Актовегин». Алматы. 2000. С. 24-27.

С.В. Подачина, Г.А. Королева

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

1. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 4. № 1. С. 35-40.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва. 1998. 138 с.
3. В.М. Прихожан. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва. «Медицина». 1981. С. 183-186.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. Москва. «Медицина». 2000. 35 с.
5. Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. Патологическая физиология нервной системы. Учебник для студентов медицинских вузов. «Логос». 1996.
6. Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. *The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology*. 1993. V. 43. P. 817-830.
7. DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1995. V. 122. № 8. P. 561-568.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 352. P. 837-853. 1998.
9. Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy *Diabetes*. 1997. V. 46. Suppl. 2. P. 38-42.
10. Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F.A. Alfa-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. V. 107. P. 421-430.
11. Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with γ -linolenic acid. *Diabetes Care*. 1993. V. 16. P. 8-15.
12. Braunli M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // *Nature*. 2001. V. 414. P. 813-820.
13. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста. АПП «Джангар». 1999.
14. Слепышева В.В., Баялибина М.Д., Козлов А.В. Методы определения мочевины.
15. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Москва. «Медицина». 1990.
16. Биохимия. Под ред. Северина Е.С. Москва. ГЭОТАР-МЕД. 2004.
17. Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. Москва. «Медицина». 1986.



Литература

С.В. Подачина, Г.А. Королева

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

18. Папаня А.В., Савенкова Н.Д. «Клиническая нефрология детского возраста». Санкт-Петербург: СОТИС. 1997.
19. Материалы научно-практической конференции «Корнеотерапия. Применение препаратов на основе ламеллярных эмульсий в дерматологии и косметологии». Февраль 2009.
20. Estrada D., Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alfa-lipoic acid thioic acid. Diabetes. 1996. 45. P. 1798-804.

21. Удовиченко О.В., Бублик Е.В. «Сравнительный анализ эффективности препарата Бальзамед-интенсив и традиционного крема при сухости кожи стоп у больных сахарным диабетом». ЭНЦ РАМН и Эндокринологический центр ЮЗАО Москва.
22. Недосугова Л.В. «Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии». Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова.

А.М. Мкртумян, А.В. Андреева

Сандостатин ЛАР – эффективный и безопасный подход к терапии акромегалии

1. Handbook of acromegaly. Edited by Jonh Wass. Bio Scientifica Ltd. 2001.
2. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Под редакцией И.И.Дедова и Г.А. Мельниченко. Москва. 2009.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Москва. Издательство «Литтера». 2006.С. 433-436.
4. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. // Journ. of Clin. Endocrinol. and Metab. 1997. 82: 518–523.
5. Дедов И.И., Молитовослова Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: Пособие для врачей. М. 2003. 40 с.

6. Lundin P., Eden Engstrom B., Karlsson F.A., Burman P. Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR. // AJNR (American Journal of Neuroradiology). 1997. 18: 765.
7. Cozzi R., Attanasio R., Montini M. et al. Four year therapy with Sandostatin LAR in 110 patients with acromegaly. // Jour. of Clin. Endocrinol. and Metab. 2003. 88: 3090–3098.
8. Flogstad A.K., Halse J., Bakke S. et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment. // Journ. of Clin. Endocrinol. and Metab. 1997. 82: 23–28.

Л.М. Добровольская, Ю.Ш. Халимов, С.И. Попов

Современные аспекты применения десмопрессина в лечении несахарного диабета

1. Десмопрессин. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_314.htm (дата обращения: 06.06.2010).
2. Диабет несахарный. <http://www.mma.ru/article/id34708> (дата обращения: 05.06.2010)
3. Дзеранова Л.К. Алгоритм диагностики несахарного диабета. // Русский медицинский журнал. 2006. Том 14. № 26. 1925 с.
4. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Минирин в лечении несахарного диабета. // РМЖ. 2005 г. Т. 13. № 28. С. 1961-1965.
5. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения. // Лечащий врач: журнал для практикующего врача. 2006. № 10. С. 42-47.
6. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Рид Ларсен П. Нейроэндокринология. Пер. с англ. М. ООО «Рид Элсивер». 2010. 472 с.
7. Кузнецова Э.С. Минирин в педиатрической практике. // РМЖ. 2003 г. Т. 11. № 27. С. 1499-1502.
8. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб: Эльб-СПб. 2010. 296 с.
9. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Фофанова О.В. Диагностика и лечение несахарного диабета (методические рекомендации). М. 2003. 40 с.
10. Стандарт медицинской помощи больным с несахарным диабетом: приказ МЗ РФ от 09.02.2006 № 66. //Проблемы стандартизации в здравоохранении: научно-практический рецензируемый журнал. 2006. № 7. С. 56-59.
11. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Баранов В.Л., Потин В.В. Эндокринология в таблицах и схемах. М. ООО «Медицинское информационное агентство». 2009. С. 656.
12. Baylis P.H., Cheetham T. Diabetes insipidus. // Arch. Dis. Child. 1998. № 79. P. 84-89.
13. Blanco E.J. Use of subcutaneous DDAVP in infants with central diabetes insipidus. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 19. № 7. P. 919-925.
14. Boulgourdjian E.M. et al. Oral desmopressin treatment of central diabetes insipidus in children. // Acta Paediatr. 1997. Vol. 86. № 11. P. 1261-1262.
15. Brewster U.C. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105. № 5. Pt 2. P. 1173–1176.
16. Caione P. et al. Low-dose desmopressin in the treatment of nocturnal urinary incontinence in the exstrophy – epispadias complex. // BJU Int. 1999. Vol. 84. № 3. P. 329–334.
17. Callreus T., Lundahl J., Hoglund P., Bengtsson P. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 55. № 4. P. 305-309.
18. Carraro A. et al. Long-term treatment of central diabetes insipidus with oral DDAVP. // Minerva Endocrinol. 1992. Vol. 17. № 4. P. 189-193.
19. Carraro A. et al. Treatment of central diabetes insipidus using oral DDAVP. Comparison with intranasal treatment. // Minerva Endocrinol. 1991. Vol. 16. № 3. P. 141-145.
20. Chiozza M.L. et al. Italian multicentre open trial on DDAVP spray in nocturnal enuresis. // Scand. J. Urol. Nephrol. 1999. Vol. 33. № 1. P.42-48.

21. Crescenzi G. et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. // Anesthesiology. 2008. Vol. 109. № 6. P. 1063-1076.
22. Efimenko A. Efficacy of Minirin in treatment of nocturia in female patients without imperative urine incontinence. 11th World Congress on COGI. Paris. 2008. Book of Abstract. P. 121-122.
23. Federici A.B., Castaman G., Mannucci P.M. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. // Haemophilia. 2002. Vol. 8. № 5. P. 607–621.
24. Fukuda I., Hizuka N., Takano K. Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: experience of five-year treatment. // Endocr. J. 2003. Vol. 50. № 4. P. 437-443.
25. Gelli D., Riolo A., Carioni E., Albano M. Clinical evaluation of 2 new formulations of desmopressin (DDAVP), nasal spray and tablets, in the therapy of diabetes insipidus. // Minerva Endocrinol. 1989. Vol. 14. № 4. P. 227-232.
26. Kim R.J. et al. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2004. № 2 Suppl. 1. P. 115-123.
27. Lottmann H. Comparison of two sublingual types of desmopressin in 6-year-old and more children with primary nocturnal enuresis. About an international randomized cross-over study. // Prog. Urol. 2009. Vol. 19. № 2. P. 132-138.
28. Mendoza M.F., Cordenas T.H., Montero G.P., Bravo R.L. Desmopressin tablets in treatment of patients with central diabetes insipidus. // Cir. Ciruj. 2002. Vol. 70. № 2. P. 93–97.
29. Merola B. et al. Effectiveness of and tolerability to oral desmopressin in the treatment of central diabetes insipidus. // Minerva Med. 1993. Vol. 84. № 6. XV p.
30. Rampazzo A.L., Boscaro M., Mantero F., Piccitto R. Clinical evaluation of desmopressin (DDAVP) in diabetes insipidus: solution vs tablets. // Minerva Endocrinol. 1992. Vol. 17. № 1. P. 37-41.
31. Rizzo V., Albanese A., Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin replacement therapy in children. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 14. № 7. P. 861–867.
32. Robson W.L., Leung A.K., Norgaard J.P. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 1. P. 24-30.
33. Short J.R., Isles A. Diabetes insipidus treated by DDAVP. // Med. J. Aust. 1976. Vol. 1. № 20. P. 756–757.
34. Topliss D. et al. Desmopressin and hyponatraemia // Aust. Adv. Drug Reaction Bull. 2008. Vol. 27. № 14. 15 p.
35. Vande Walle J., Stockner M., Raes A., Norgaard J.P. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. // Curr. Drug. Saf. 2007. Vol. 2. № 3. P. 232-238.
36. Van Kerrebroeck P. et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. // Eur. Urol. 2007. Vol. 52. № 1. P. 221-229.
37. Yee A.H., Burns J.D., Wijdicks E.F. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. // Neurosurg. Clin. N. Am. 2010. Vol. 21. № 2. P. 339-352.



Ф. М. Абдулхабирова

Гипотиреоз: принципы современной диагностики и лечения

1. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study. // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 526-534.
2. *Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al.* // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 1573-1575.
3. *Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L., Powe N.R.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 9. P. 2993-3001.
4. *Baloch Z., Carayon P., ConteDevolx B. et al.* Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. // Thyroid. 2003. V. 13. P. 3-126.
5. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. М. 2004. 287 с.
6. International Thyroid Testing Guidelines. National Academy of Clinical Biochemistry. Los Angeles, 2001. (http://www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm).
7. *McDermott M.T., Haugen B.R., Lezotte D.C. et al.* Management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of hypothyroid patients. // Thyroid. 2001. V. 11. P. 757-764.

В. В. Фадеев

Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина в лечении эутиреоидного зоба

1. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др.* Дефицит йода – угроза развитию и здоровью детей России. Национальный доклад. ЮНИСЕФ. 2006.
2. *Фадеев В.В.* Эутиреоидный зоб. Патогенез, диагностика, лечение. // Клиническая тиреология. 2003. № 1. С. 3-13.
3. *Фадеев В.В.* Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар-М. 2005.
4. *Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L.* Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. // Annals of Internal Medicine. 2001. Vol. 134. P. 561-568.
5. *Bray G.A.* Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. // J. Clin. Investigation. 1968. Vol. 47. P. 1640-1647.
6. *Carella C., Mazziotti G., Rotondi M. et al.* Iodized salt improves the effectiveness of L-thyroxine therapy after surgery for nontoxic goitre: a prospective and randomized study. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2002. Vol. 57. P. 507-513.
7. *Eininkel D., Bauch K.H., Benker G.* Treatment of juvenile goitre with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis. // Acta Endocrinol. (Copenh). 1992. Vol. 127. P. 301-306.
8. *Feldkamp J., Röher H.D., Scherbaum W.A.* Rezidivprophylaxe und medikamentöse Therapiestrategien nach Operationen an der Schilddrüse. // Deutsches Ärzteblatt. 1998. Bd. 95 (Heft 38). S. A-2324-2328.
9. *Feldkamp J., Seppel T., Becker A. et al.* Iodide or L-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study. // World. J. Surg. 1997. Vol. 21. P. 10-14.
10. *Foerster G., Hansen C., Mairsch F. et al.* Bioequivalence of a combination of levothyroxine and iodine in comparison with levothyroxine only. A controlled double-blind study of bioavailability. // Med. Klin. (Munich). 1998. Vol. 15. P. 401-406.
11. *Foerster G., Krummenauer F., Hansen C. et al.* Individually dosed levothyroxine with 150 micrograms iodide versus 100 micrograms levothyroxine combined with 100 micrograms iodide. A randomized double-blind trial. // Dtsch. Med. Wochenschr. 1998. Vol. 29. P. 685-689.
12. *Fritsche H.* Die resezierte Struma: Diagnose, Rezidivprophylaxe, Therapie. // Acta Med. Austr. 1986. Vol. 13: (Suppl. 34). P. 2-38.
13. *Gärtner R., Greil W., Demharter R., Horn K.* Involvement of cyclic AMP, iodide and metabolites of arachidonic acid in the regulation of cell proliferation of isolated porcine thyroid follicles. // Molec. Cell. Endocrinol. 1985. Vol. 42. P. 145-155.
14. *Grussendorf M.* Therapy of euthyroid iron deficiency goiter. Effectiveness of a combination of L-thyroxine and 150 micrograms iodine in comparison with mono-L-thyroxine. // Med. Klin. 1996. Vol. 15. P. 814.
15. *Gutekunst R., Smolarek H., Hasenpusch U. et al.* Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. // Acta Endocrinol. 1986. Vol. 112. P. 494-501.
16. *Hintze G., Emrich D., Köbberling J.* Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. // Eur. J. Clin. Invest. 1989. Vol. 19. P. 527-534.
17. *Hintze G., Emrich D., Köbberling J.* Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. // Eur. J. Clin. Invest. 1989. Vol. 19. P. 527-534.
18. *Hintze G., Köbberling J.* Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. // Thyroidology. 1992. Vol. 4. P. 37-40.
19. *Hofbauer L.C., Raffertzeder M., Janssen O.E., Gärtner R.* Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles is regulated by thyrotropin and iodine. // Eur. J. Endocrinol. 1995. Vol. 132. P. 605-610.
20. *Hotze L.A., Wegscheider K.* Comparative study with 2 L-thyroxine-iodide combinations. Iodine deficient goiter can be decreased also with less thyroxine. // MMW Fortschr. Med. 2002. Vol. 144. P. 53.
21. *Klemenz B., Foerster G., Wieler H. et al.* Combination therapy of endemic goiter with two different thyroxine/iodine combinations. // Nuklearmedizin. 1998. Vol. 37. P. 101-106.
22. *Kologlu S., Baskal N., Kologlu L.B.* The value of thyroxine in the suppressive therapy of euthyroid nodules and in the prevention of post-thyroidectomy recurrences. // Rom. J. Med. 1988. Vol. 26. P. 89-98.
23. *Kreissl M., Tiemann M., Haenscheid H. et al.* Comparison of the effectiveness of two different dosages of levothyroxine-iodide combinations for the therapy of euthyroid diffuse goiter. // Dtsch. Med. Wochenschr. 2001. Vol. 126. P. 227-231.
24. *Laurberg P., Nyhr S.B., Pedersen K.M. et al.* Thyroid disorders in mild iodine deficiency. // Thyroid. 2000. Vol. 10. P. 951-963.
25. *Maciel R.M., Moses A.C., Villone G. et al.* Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture. // J. Clin. Invest. 1988. Vol. 82. P. 1546-1553.
26. *Marine D.* The pathogenesis and prevention of simple or endemic goiter. // JAMA. 1935. Vol. 104. P. 2334.
27. *Marine D., Kimball O.P.* Prevention of simple goiter in man. // Arch. Intern. Med. 1920. Vol. 25. P. 661-672.
28. *Pfannenstiel P.* Therapie der endemischen Struma mit Levothyroxin und Jodid. Ergebnisse einer multizentrischen Studie. // Dtsch. Med. Wochenschr. 1988. Vol. 113. P. 326-331.
29. *Röher H.D., Horster F.A.* Therapie einer Funktionsstörung nach Schilddrüsenoperation. // Dtsch. Med. Wochenschr. 1986. Bd. 111. S. 674-676.
30. *Rotondi M., Amato G., Del Buono A. et al.* Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine suppressive therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency. // Thyroid. 2000. Vol. 10. P. 1081-1085.
31. *Saller B., Hoermann R., Ritter M.M. et al.* Course of thyroid iodine concentration during treatment of endemic goitre with iodine and a combination of iodine and levothyroxine. // Acta Endocrinol. (Copenh). 1991. Vol. 125. P. 662-667.
32. *Schumm-Draeger P.M., Encke A., Usadel K.H.* Optimal recurrence prevention of iodine deficiency related goiter after thyroid gland operation. A prospective clinical study. // Internist. (Berl). 2003. Vol. 44. P. 420-426, 429-432.
33. *Schumm-Draeger P.M.* Drug therapy of goiter. Iodine, thyroid hormones or combined therapy. // Inn. Med. 1993. Vol. 48. P. 592-598.



IV Российский конгресс по остеопорозу

Саммит организаций по остеопорозу стран Восточной Европы и Центральной Азии



В сентябре этого года в Санкт-Петербурге прошел IV Российский конгресс по остеопорозу. В мероприятии, посвященном важнейшей проблеме нашего времени, приняли участие известные ученые и общественные деятели России и зарубежья. В рамках конгресса 27 сентября состоялся Саммит организаций по остеопорозу стран Восточной Европы и Центральной Азии. На нем специалисты представили данные аудита по России и странам бывшего СССР. Результаты исследований неутешительны: наше государство находится буквально в преддверии эпидемии остеопороза.



IV Российский конгресс по остеопорозу

Специалисты убеждены: остеопороз в России должен быть признан социально значимым заболеванием, а его диагностика и лечение – включены в программу госгарантий. Ведь в отличие от многих стран мира, у нас этого пока не произошло, несмотря на то что уровень смертности при переломе шейки бедра (наиболее частом последствии остеопороза), достигает 52%. У пожилых людей переломы шейки бедра ведут к полной потере жизнеспособности, инвалидности, смертельным исходам. Однако в России такие пациенты оперируются крайне редко (хотя по мировому стандарту более 90% этих больных должны быть прооперированы в первые сутки после травмы), препаратов для лечения остеопороза нет в списке жизненно-важных лекарственных средств, а диагностика заболевания не входит в программу обязательного медицинского страхования и не проводится бесплатно. Население демонстрирует низкий уровень информированности о проблеме, у медицинских специалистов отмечается недостаточная квалификация, существует нехватка диагностического оборудования.

Члены Международного фонда по борьбе с остеопорозом (IOF) уверены, что на ситуацию можно повлиять, только объединив усилия политиков (многие из которых пока, к сожалению, считают, что масштаб проблемы «раздут» врачами), государственных деятелей комитетов и ведомств по здравоохранению, мировой опыт медицинских сообществ по остеопорозу. В саммите приняли участие президент фонда профессор Джон Кэнис и исполнительный директор Джуди Стенмарк. Джуди Стенмарк подчеркнула, что аудит, инициированный IOF, призван собирать эпидемиологическую информацию и анализировать

тенденции, определять слабые места в оказании медицинской помощи, выявлять социально-экономические последствия остеопороза и переломов и с помощью этой информации убеждать политиков в том, что остеопорозу необходимо придать статус приоритетной проблемы здравоохранения.

Вице-президент Российской ассоциации по остеопорозу (РОАП), являющейся полноправным членом IOF, руководитель группы аудита профессор Ольга Лесняк представила результаты аудита. Согласно им, в нашей стране более 14 млн людей страдают остеопорозом, а это – 10% популяции. У 20 млн человек существует проблема остеопении, то есть сниженной костной массы. Всего в России около 34 млн человек имеют высокий риск переломов. В год происходит 9 млн переломов костей периферического скелета и 3,8 млн переломов позвонков, то есть каждую минуту – 17 переломов периферического скелета и 7 переломов позвонков! Каждые 5 минут случается перелом шейки бедра. При этом значительная доля низкоэнергетических переломов у людей старших возрастных групп может происходить даже при нормальных денситометрических показателях, если у них имеются другие факторы риска (предшествующие переломы, курение, алкоголизм и т. д.). Следовательно, доля лиц, подверженных риску перелома, еще выше. Уровень госпитализации в случае перелома шейки бедра в России составляет всего 33–40% (для сравнения: в Казахстане – 50%), а оперативная помощь предоставляется лишь 13% больных (рис. 1). Подавляющее большинство лечится консервативно, без операции.

В России и большинстве стран бывшего СССР нет стандарта оказания помощи больным с переломом шейки бедра, отсутствует полноценная эпидемиологическая информация



Президент Международного фонда по борьбе с остеопорозом профессор Джон Кэнис

о переломах и регистры больных с переломами, переломы позвонков не диагностируются.

Что касается профилактики остеопороза, то уровень приема кальция населением в большинстве стран ниже рекомендованного ВОЗ. К примеру, в Молдове среднесуточное поступление кальция составляет не более 400 мг (при рекомендациях ВОЗ 1000–1500 мг). Широко распространены дефицит витамина D. В странах Центральной Азии (Казахстан, Киргизия, Узбекистан, Таджикистан) средний возраст популяции составляет менее 30 лет!

В большинстве стран денситометры, с помощью которых проводится диагностика остеопороза, доступны только в крупных городах, поэтому наибольшие проблемы существуют у сельского населения (рис. 2). К тому же рентгеновская денситометрия не оплачивается государством.

Только в Болгарии и Белоруссии остеопороз признан важнейшей проблемой здравоохранения. В России и странах бывшего СССР не поддерживаются на государственном уровне образовательные программы для населения и научные исследования



IV Российский конгресс по остеопорозу



Исполнительный директор Международного фонда по борьбе с остеопорозом Джуди Стенмарк

в области остеопороза. В большинстве государств нет официальных национальных рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания.

Как отметила вице-президент Российской ассоциации по остеопорозу профессор Ольга Ершова, на данный момент препараты для лечения остеопороза бесплатно предоставляются лишь для инвалидов. Официальная сумма, выделяемая государством (квота) на операцию эндопротезирования тазобедренного сустава, составляет в РФ 120 тыс. руб., количество квот на эндопротезирование в год – 14000, при этом происходит не менее 100 000 переломов шейки бедра в год. Если бы оперировались все переломы, то сумма затрат составила бы 537 млн долларов в год. В нашей стране пациенты вынуждены платить за операцию и эндопротез, причем их стоимость делает для большинства людей получение этого лечения невозможным. С учетом прогнозируемого роста переломов бедра на 23% (в связи со старением населения) к 2030 году, сумма затрат на лечение будет еще больше. А к 2050 году, по прогнозам ученых, от остеопороза будут страдать до 56% населения нашей страны старше 50 лет!

Избежать прогнозируемых цифр позволит лишь внедрение профилактических мер по предупреждению остеопороза. И российские, и зарубежные эксперты убеждены – принятие единых стандартов профилактики и лечения остеопороза способно изменить сложившуюся ситуацию. В своем обращении к правительствам стран – участников саммита, специалисты обозначили неотложные задачи, без которых ситуация будет усугубляться с каждым годом:

- внесение вопроса профилактики остеопороза в программы центров здоровья;
- включение рентгеновской остеоденситометрии в программу госгарантий;
- включение препаратов для лечения остеопороза в список ЖНВЛС.

Мероприятие уже получило резонанс. Заместитель председателя Комитета государственной Думы РФ по охране здоровья С. И. Колесников лично на саммите присутствовать не смог, однако прислал письмо, в котором обратился с заявлением к участникам мероприятия. «Остеопороз – одна из социально значимых проблем, которым не уделяется должного внимания. Я надеюсь ознакомить членов нашего Комитета с итоговыми материалами саммита и оказать возможное содействие в решении проблемы остеопороза», – подчеркнул С. И. Колесников.

Также надо отметить, что в сентябре этого года в 23 регионах России стартует программа «Остеоскрининг Россия», в ее рамках будет проводиться массовая бесплатная денситометрия. Проект разработан и реализуется по инициативе компании «Никомед» и при поддержке Российской ассоциации по остеопорозу. Этот проект особенно важен для пожилых людей, которые являются основной группой риска по этому заболеванию, но не могут пройти обследование в коммерческих медицинских учреждениях.

Организаторы программы надеются, что она поможет привлечь внимание населения и медицинской общественности к проблеме остеопороза, даст возможность жителям регионов России пройти бесплатную диагностику и начать своевременную профилактику этого заболевания, а также позволит дополнить результаты исследований по выявлению распространенности факторов риска остеопороза в нашей стране.

- признание остеопороза приоритетной проблемой здравоохранения;
- обеспечение оперативного лечения при переломе шейки бедра;

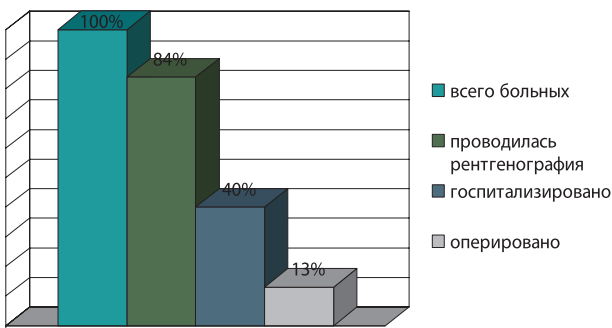


Рис. 1. Организация медицинской помощи больным с переломом шейки бедра

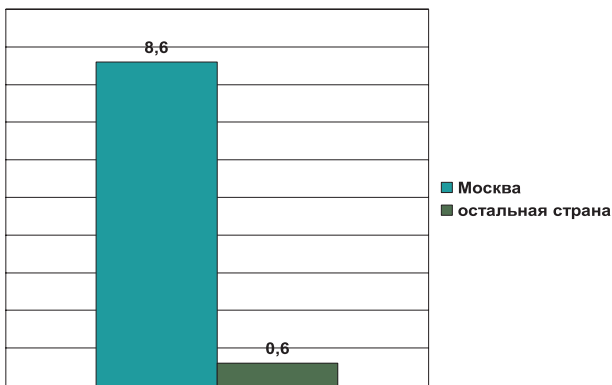


Рис. 2. Количество DXA остеоденситометров на 1 млн населения

Научно-практическая конференция с международным участием

«ВЗГЛЯД ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ НА ПРОФИЛАКТИКУ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА»

11-12 ноября 2010 года • Москва



НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

- Качество медицинской помощи и уровень знаний населения и врачей по остеопорозу в Московской области
- Ознакомление врачей общей практики с проблемой остеопороза
- Остеопороз и остеопоротические переломы в России: распространенность, медико-социальное значение, факторы риска; оценка абсолютного риска переломов FRAX
- Выявление, диагностика и ведение пациентов с остеопорозом семейным врачом в США
- Контрацепция и остеопороз
- Синдром «спортсменки» – понимание взаимосвязи между низким энергетическим потенциалом, менструальной дисфункцией и остеопорозом
- Рентгенологическая диагностика остеопороза
- Профилактика остеопенического синдрома у детей, подростков и беременных
- Школа здоровья для больных остеопорозом
- Дозы кальция и витамина D3 в профилактике и лечении остеопороза с позиции доказательной медицины
- Плеотропные эффекты кальция
- Остеопороз при ревматических заболеваниях
- Глюкокортикоидный остеопороз

В работе конференции примут участие ведущие российские специалисты в области проблем остеопороза – врачи общей практики, ревматологи, гинекологи, травматологи, эндокринологи, а также специалисты семейной и профилактической медицины Университета штата Юты (США) и Медицинского комплекса «Джей-Пи-Эс Хелт Нетуорк», штат Техас (США). Участники конференции смогут получить из первых рук самые новые данные по диагностике, профилактике и лечению остеопороза, самым последним фармацевтическим разработкам в этой области.

Участие для врачей бесплатное, каждый участник получает регистрационный бейдж, пакет информационных материалов, сертификат участника конференции.

Зарегистрироваться и получить дополнительную информацию Вы можете у координатора мероприятия по телефону: +7 (495) 234-07-34 и электронной почте: moskonf@webmed.ru.

Место проведения конференции: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, корпус 15, станция метро «Проспект мира» (радиальная)



Эндокринологическая служба Чувашской Республики

Татьяна Маркова: «Эндокринологическая служба Чувашии постоянно совершенствуется»



– Татьяна Николаевна, расскажите, пожалуйста, каковы основные достижения республиканской эндокринологической службы и перспективы ее развития?

– Эндокринологическая служба Чувашской Республики развивается в соответствии с современными достижениями эндокринологии. В целом республика укомплектована врачами эндокринологами. В районах работают также врачи общей практики, которые прошли обучение, в том числе и по эндокринологии, что позволяет проводить своевременную диспансеризацию больных эндокринной патологией.

Продолжает совершенствоваться диагностическая оснащённость специализированной эндокринологической службы. В последние годы в ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница», МУЗ «Городская больница № 5» и ГУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер», внедрили систему суточного мониторинга глюкозы. Пациенту устанавливается специальная аппаратура на 2–3 суток, которая каждые 5 минут измеряет уровень сахара. Хотелось бы отметить, в нашем диспансере работает система постоянного измерения уровня глюкозы, которая показывает значения уровня глюкозы в реальном времени и позволяет отслеживать эпизоды снижения или повышения уровня глюкозы непо-

Сахарный диабет во всем мире уже называют «болезнью XXI века». Увы, чем больше горечи и стрессов появляется в нашей жизни – тем сложнее человеческому организму управлять сахаром в собственной крови и тем выше в обществе уровень заболеваемости сахарным диабетом. О ситуации с эндокринными заболеваниями наш региональный корреспондент Елена Губанова беседовала с главным специалистом-эндокринологом Минздравсоцразвития Чувашии Татьяной Марковой



Эндокринологическая служба Чувашской Республики

средственно в данный момент. Данный метод диагностики могут назначить как пациентам, находящимся в стационаре, так и посещающим врача амбулаторно. С помощью этой системы мы можем определить эффективность подобранной терапии и, в зависимости от результатов, вносить коррективы в дозировки препаратов. Это особенно важно для больных, находящихся на инсулинотерапии, потому что без системы мониторинга в этом случае подобрать дозу бывает очень сложно.

В этом году эндокринологический диспансер приобрел две инсулиновые помпы, которые позволяют вводить инсулин без инъекций, что значительно облегчает жизнь пациентов и нормализует уровень сахара в крови. Инсулиновая помпа – это электронное устройство, обеспечивающее постоянное подкожное введение инсулина малыми дозами и максимально имитирующее работу здоровой поджелудочной железы.

Мы планируем использовать помповую инсулинотерапию в первую очередь у беременных женщин, больных сахарным диабетом. Это позволит вести беременную женщину в полной компенсации сахарного диабета, что является залогом рождения здорового ребенка.

В диспансере налажена процедура тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы. Пункция щитовидной железы позволяет провести дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся узловым зобом, в частности между коллоидным зобом и раком щитовидной железы. Процедура выполняется под контролем УЗИ щитовидной железы.

Не менее значимым является организация деятельности по оказанию помощи больным с диабетической стопой в целом по республике и открытие кабинета «Диабетической стопы» в Республиканском эндокринологическом диспансере. Организация

службы подразумевает слаженную работу не только эндокринологов, но и хирургов и, особенно, ангиохирургов. Кабинет «Диабетической стопы» оснащен согласно стандартам и выявляет патологию на ранних этапах, чтобы предотвратить развитие язв, гангрены, а значит и ампутаций по поводу сахарного диабета.

Обращаются пациенты с сахарным диабетом и небольшими язвами на стопах. В кабинете диабетической стопы обрабатывают раны, накладывают специальные повязки и объясняют больным правила ухода за стопой. Если проблема в диабетической стопе касается поражения сосудов, то здесь же проводится ультразвуковая диагностика пораженных сосудов. При необходимости такие пациенты отправляются к врачу – ангиохирургу в ГУЗ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии, где выполняются реконструктивные операции и благодаря этому появляется возможность спасти ногу. Сотрудниками кабинета ведется регистр больных диабетической стопой, отслеживается дальнейшая динамика каждого пациента. При тяжелых случаях, когда наши специалисты не в силах помочь, мы направляем их в специализированное хирургическое отделение муниципального учреждения здравоохранения «Городской клинический центр», где выделены специализированные койки для лечения диабетической стопы и проводятся хирургические операции. Кабинет работает с 1 июля и здесь уже пролечено порядка 90 больных, которым оказана необходимая помощь.

По федеральной программе «Сахарный диабет» диспансер получил диодный лазер для лечения осложнений со стороны глаз при сахарном диабете. К сожалению, у больных сахарным диабетом, особенно типа 1, часто возникает кровоизлияние в сетчатку, которое в последующем может привести к полной слепоте. С помо-



Инсулиновая помпа позволяет вводить инсулин без инъекций, что значительно облегчает жизнь пациентов и нормализует уровень сахара в крови

щью диодного лазера мы сможем проводить лазерную коагуляцию сетчатки и предотвращать потерю зрения – грозного осложнения сахарного диабета. На обучение в Москву в Эндокринологический научный центр выехали специалисты, которые должны будут работать с этим аппаратом.

В диабетологическом центре успешно функционирует Государственный регистр, который содержит информацию о каждом больном сахарным диабетом.

Совершенствуется диагностика и лечение других эндокринных заболеваний. Освоена лабораторная диагностика остеопороза, феохромоцитомы, гиперальдостеронизма. Внедрены схемы комбинированного лечения акромегалии аналогами соматостатина, гиперпролактинемии пролонгированными агонистами дофамина. Назначаются современные препараты для профилактики и лечения остеопороза.

Учитывая эти факты, я считаю, что развитие службы сегодня находится на достойном уровне и наши специалисты могут оказать высококвалифицированную медицинскую помощь пациентам эндокринологического профиля.



Эндокринологическая служба Чувашской Республики

– Назовите, пожалуйста, районы республики, где заболеваемость выше среднего и ниже среднего. От каких факторов зависит рост заболеваемости?

– Чувашская Республика относится к региону со средней степенью тяжести йодной недостаточности. Дефицит йода в окружающей природной среде обуславливает более широкое распространение болезней эндокринной системы среди населения Чувашской Республики по сравнению с показателями по Приволжскому федеральному округу (ПФО) и РФ.

Мы сейчас вновь более серьезно поднимаем проблему йодной профилактики для предотвращения развития эндемического зоба. В соответствии с Постановлением Кабинета Министров Чувашской Республики от 04.04.2000 г. № 58 «О Плана действий по охране материнства в Чувашской Республике» все беременные женщины обеспечиваются препаратами йода. Этим самым мы профилируем развитие эндемического зоба у новорожденных детей. В детских дошкольных учреждениях используется йодированная соль и профилактические препараты. Остаются несколько нерешенных вопросов с йодной профилактикой у школьников, потому что здесь ведущая роль отводится родителям. Именно они должны быть внимательными к своему ребенку и обеспечивать их йодосодержащими препаратами, использовать йодированную соль в приготовлении пищи. На сегодняшний день в аптеках представлен широкий выбор таких препаратов. Все эти мероприятия привели к тому, что за последние 6–7 лет распространенность заболеваний, связанных с микронутриентной недостаточностью, значительно сократилась.

Так, только за последний год распространенность патологии щитовидной железы среди

населения республики снизилась на 22,6%, в том числе среди взрослого населения на 20,6%, среди детского и подросткового контингента данный показатель снизился на 36,4%.

В нашей республике зарегистрировано 19595 больных сахарным диабетом, в том числе 19417 больных – взрослые, 64 – подростки, 114 – дети. За последние 5 лет распространенность сахарного диабета в ЧР увеличилась на 30%, однако данный показатель ниже, чем по России и ПФО.

Однако на территории Чувашии распространенность данного заболевания неоднородная. В Шумерлинском и Алатырском районах она наиболее высокая и достигает 5%, в Моргаушском, Канашском, Ибресинском районах – ниже среднереспубликанских значений.

– Какие эндокринные заболевания специалисты обнаруживают чаще всего? Есть ли у чувашских больных свои особенности в возникновении и развитии этих заболеваний?

– Структура распространенности эндокринных заболеваний не изменилась как в Чувашской республике, так и в России в целом. Продолжают лидировать заболевания щитовидной железы, которые составляют в нашей республике 46,3%. На втором месте по распространенности – сахарный диабет (19,4%), далее ожирение (11,3%).

В нашей республике, как и в целом в РФ, отмечается увеличение заболеваемости ожирением населения во всех возрастных группах, что обуславливает рост распространенности данного заболевания. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Чувашской Республике кафедрой внутренних болезней Чувашского государственного университета (2003–2005 гг.), распространенность ожирения

среди взрослого населения составила 27% (каждый третий житель республики). Проведено популяционно-генетическое исследование распространенности ожирения в Чувашской Республике и выявлено, что это заболевание зависит от этнической принадлежности (31,5% у русских против 18,1% у чувашей) и пола (33,8% у женщин против 24,3% у мужчин). К развитию ожирения имеется существенная генетическая предрасположенность, которая сильнее у лиц чувашской национальности; в развитии ожирения у русских более значимую роль оказывают внешние факторы.

– Действительно ли сахарный диабет в республике «молодеет»?

– Увеличение распространенности сахарного диабета связано с изменением образа жизни населения, особенно в последние 30–40 лет. В частности, злоупотребление высококалорийными продуктами, продуктами «урбанизации» (гамбургеры, чипсы, кока-кола); нарушением режима питания: редкие приемы пищи, поздний сытный ужин; увлечение компьютерными играми, интернетом. Нерациональное питание и стабильное снижение физической нагрузки привели к росту распространенности ожирения, которое является одним из главных факторов риска развития сахарного диабета 2 типа. Это привело к тому, что сахарный диабет типа 2 стал встречаться уже среди лиц 30–40 летнего возраста и даже у детей и подростков, чего не было 20–30 лет назад.

– Как проводится профилактика сосудистых и неврологических осложнений этого грозного заболевания? Какой процент больных в республике страдает тяжелыми формами сахарного диабета?



Эндокринологическая служба Чувашской Республики

– В Чувашии принята республиканская целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями в Чувашской Республике (2010–2020 гг.)», утвержденная постановлением Кабинета Министров Чувашской Республики от 31.03.2009 № 109. В ее рамках действует подпрограмма «Сахарный диабет». В данной программе предусмотрено в большей степени профилактическое направление работы в плане раннего выявления заболевания на стадии преддиабета.

Активное выявление СД – важнейшая задача практического здравоохранения. Чем раньше выявляется заболевание, тем более эффективно его лечение и профилактика многочисленных осложнений.

Диспансер работает в тесном взаимодействии со всеми учреждениями общей лечебной сети: оказывает организационно-методическую и консультативную помощь лечебно-профилактическим учреждениям. В течение последних двух лет бригада врачей с участием эндокринолога, невролога, офтальмолога, акушера-гинеколога ежемесячно выезжает в районы республики и организует скрининги сахарного диабета, оказывает консультативную помощь. Все желающие бесплатно сдают кровь на сахар. Выявленным больным назначается амбулаторное лечение, либо их госпитализируют в стационар. Главное – эти пациенты попадают в поле зрения эндокринолога и становятся на учет, что предотвращает развитие осложнений.

Доказано, что только строгий контроль глюкозы крови может предупредить возникновение новых и замедлить развитие уже имеющихся осложнений диабета. Необходим постоянный самоконтроль, то есть сам пациент должен уметь измерять сахар



В Республиканском эндокринологическом диспансере Чувашской Республики налажена процедура тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы

и по уровню гликемии корректировать лечение.

В школах диабета пациентам говорят о необходимости контроля уровня холестерина, артериального давления, отказа от курения, что тоже способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом типа 2.

Активную работу по профилактике СД типа 2 проводит Диабетическая общественная организация инвалидов «ДиаС», которая приглашает ученых и врачей к чтению лекций в школах диабета.

Внедрение новых методов диагностики диабета, профилактики осложнений привели к тому, что доля тяжелых форм снизилась до 30%.

– Проводится ли в Чувашии скрининг новорожденных на врожденные эндокринопатии? Часто ли в республике рождаются дети с большой массой тела, у которых впоследствии проявляется сахарный диабет?

– Конечно, проводится. В частности на врожденный гипотиреоз, фенилкетонурию, врожденную дисфункцию коры надпочечников. Любая женщина с избыточной массой тела и ожирением на момент беременности или при наличии семейной отягощенности по сахарному диабету имеет риск рождения ребенка с большой массой тела, что является фактором риска развития в дальнейшем СД типа 2 как у ребенка, так и у матери. Проследить



Эндокринологическая служба Чувашской Республики



Пациентке делают биопсию щитовидной железы с помощью аспирации тонкой иглой

ми, что соответствует мировым стандартам и требованиям ВОЗ. В стационаре пациентам с сахарным диабетом помогут установить инсулиновую помпу, заменяющую инъекции инсулина шприцами, или систему постоянного мониторинга глюкозы в крови, которая позволяет круглосуточно контролировать колебания уровня глюкозы и подбирать индивидуальные дозы инсулина.

Раньше при сахарном диабете типа 2 лечение начинали с назначения диеты и рекомендаций по изменению образа жизни. Но такой подход в большинстве случаев был безуспешным, так как человеку очень сложно менять сложившиеся привычки. Поэтому в настоящее время с момента постановки диагноза СД 2 типа сразу назначают агрессивную терапию по снижению гликемии.

Эндокринологи применяют для коррекции углеводного обмена новый класс препаратов-агонистов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов дипептилпептидазы-4. Препараты позволяют отсрочить назначение инсулина у больных сахарным диабетом типа 2.

этот процесс невозможно, так как развивается сахарный диабет в 40 и более лет.

– Каким образом проводится профилактика сахарного диабета у школьников?

– Проводить профилактику сахарного диабета типа 1 в настоящее время, к сожалению, невозможно, учитывая особенности развития этого заболевания. Что касается СД типа 2, то устранение факторов риска является профилактикой распространения этого заболевания. Поэтому сегодня в школах читают лекции по вопросам здорового образа жизни как среди учителей, так и учеников и их родителей. Внедрены

новые методы питания (шведский стол), проводятся занятия по культуре питания.

– Какова тактика лечения больных с сахарным диабетом в Чувашии?

– Врачи эндокринологи осваивают самые новейшие методы для обследования и лечения больных СД. Что касается тактики, то внедрены алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета, утвержденные Минздравсоцразвития РФ, которые предусматривают при СД типа 1 лечение инсулином. Пациенты обеспечиваются самыми современными генно-инженерными человеческими инсулинами и их аналога-

– Как часто страдающие сахарным диабетом посещают врачей-специалистов, у которых они состоят на диспансерном учете и проходят обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы диагностики? Как бы вам хотелось улучшить эти показатели?

– Больные сахарным диабетом проходят обследование в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: частота диспансерных осмотров зависит от имеющихся осложнений. Принципиально важным при сахарном диабете является активное и грамотное участие больного в лечебном процессе, формирование мотивации и новых психоло-



Эндокринологическая служба Чувашской Республики

гических установок с тем, чтобы пациенты смогли взять на себя часть ответственности за лечение своего заболевания.

Врачи стараются мотивировать пациентов на регулярные посещения участкового эндокринолога, врача общей практики. Но, к сожалению, изменить поведение, привычки удается не каждому.

– В Чувашии почти во всех больницах работают школы пациентов. Есть ли такая у вас?

– В последние годы в медицинскую практику внедрен метод терапевтического обучения больных. Всемирная организация здравоохранения рассматривает терапевтическое обучение как одну из важнейших составляющих терапии всех хронических заболеваний, наряду с фармакологическими средствами и мероприятиями по изменению образа жизни. В нашей республике на базах республиканских и городских эндокринологических отделений, центральных районных больниц, офисов врачей общей практики больные получают необходимые знания о своем заболевании.

В эндокринологическом диспансере «Школа самоконтроля сахарного диабета» работает 14 лет. Школа оснащена необходимым оборудованием и методическими материалами. Обучение проводится по структурированным программам. Это программы, разделенные на «учебные шаги», содержащие необходимый объем и последовательность изложения информации.

Ежегодно в школе обучается более 250 пациентов и команда специалистов обеспечивает ежедневное их обучение. Цикл обучения включает 10 занятий. В процессе обучения пациенты приобретают практические навыки составления меню, правильного поведения в острых ситуациях, работы со средствами

самоконтроля. В рамках целевой программы «Сахарный диабет» закончившие обучение в «Школе» обеспечиваются необходимой литературой для повседневного повышения уровня знаний. Нам есть чем гордиться, потому что все прошедшие через нашу Школу чувствуют себя намного увереннее в повседневной жизни.

В 2009 году начала работу «Школа женского здоровья». На занятиях врач акушер-гинеколог рассказывает пациенткам о состояниях, связанных с возрастным дефицитом женских половых гормонов (климактерический синдром), обучает навыкам самостоятельного контроля своего здоровья.

Обучение больных позволяет эффективно повысить качество эндокринологической помощи и облегчить жизнь пациентов.

– Какую роль оказало открытие в нашем регионе Центров здоровья на совершенствование или развитие эндокринологической службы Чувашии? Как планируете развиваться дальше?

– Открытие Центров здоровья позволило углубить скрининг населения в сторону раннего выявления сахарного диабета и другой эндокринной патологии. В настоящий момент в Чувашской Республике открыты три Центра здоровья, куда обращаются люди, считающие себя здоровыми. В этих Центрах любой человек может сдать кровь и определить показатели обмена веществ, в том числе узнать уровень холестерина и сахара в крови, выявить факторы риска сахарного диабета и других эндокринных заболеваний. Благодаря этой программе мы начали выявлять сахарный диабет на очень ранних стадиях. Во исполнение приказа Минздрава от 24.06.2010 г. № 474-н «Об утверждении Порядка оказания ме-

дицинской помощи населению по профилю «диетология» на базе ГУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер» Минздрава Чувашии планируется создание Центра диетологии.

– Какие советы Вы можете дать людям, у которых есть предрасположенность к возникновению сахарного диабета?

– Главным фактором является изменение образа жизни, которое складывается из четырех составляющих:

рациональное, сбалансированное питание;

- физические нагрузки;

- отказ от вредных привычек;

- психологический комфорт.

Наиболее действенным способом снижения калорийности питания будет снижение содержания в нем жиров. Это не только безопасно, но и полезно для современного человека, так как наше питание перенасыщено жирами. Оптимальное снабжение жизненно необходимыми пищевыми веществами возможно только при разнообразном питании. Необходимо частое дробное питание, то есть 5–6 приемов пищи в день небольшими порциями.

Обсудите с Вашим врачом вид и объем подходящей для Вас физической нагрузки. Как минимум необходима 30-минутная физическая нагрузка большую часть дней в неделю. Для снижения и поддержания веса на достигнутом уровне необходимо ходить пешком 2–3 км ежедневно. Есть больные, особенно мужчины, у которых сахар крови повышается именно на эмоциональную нагрузку и стресс. Необходимо обратить на это внимание.

Хотелось бы пожелать всем читателям здоровья и психологического комфорта!

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № ЭФЭнд/11 от 10 ноября 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2011 год (комплект №1-6) + 2 спецвыпуска	шт	1	2700-00	2700-00
Итого:					2700-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					2700-00

Всего наименований 1, на сумму 2700.00

Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



Подписка по каталогу «Роспечать» – индекс 45980

Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:

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

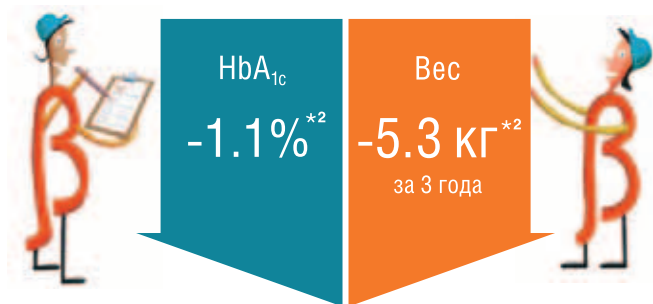
Для стран СНГ и зарубежья:

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

МИМЕТИКИ
НОВЫЙ КЛАСС
ИНКРЕТИНЫ



С препаратом БАЕТА достижимы две основные цели терапии сахарного диабета типа 2 – эффективное снижение уровня HbA_{1c} и прогрессирующее снижение массы тела^{1,2}



- Имитирует эффекты естественного гормона ГПП-1³
- Восстанавливает первую фазу секреции инсулина на пероральную нагрузку глюкозой³
- Обеспечивает глюкозо-зависимый гликемический контроль³
- Простой двукратный режим введения фиксированной дозы БАЕТА без дополнительного гликемического контроля³

Показания к применению: сахарный диабет типа 2 в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона в случае недостижения адекватного гликемического контроля.³

* Клинические результаты получены в течение 156 недель открытого исследования препарата БАЕТА. Пациенты (n = 217) были рандомизированы в группы, получавшие дважды в день либо плацебо, либо 5 мкг, либо 10 мкг препарата БАЕТА в течение 30 недель с последующим переходом на препарат БАЕТА в дозе 5 мкг 2 раза в день в течение 4 недель, а затем на 10 мкг 2 раза в день в течение 3 лет или более. Пациенты продолжали прием метформина и/или сульфонилмочевин²

Краткая информация для специалиста. БАЕТА (эксенатид). Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл: в шприц-ручках по 1,2 мл или 2,4 мл. Гипогликемическое средство – глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам препарата. Сахарный диабет типа 1 или наличие диабетического кетоацидоза. Тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин). Тяжелые заболевания ЖКТ с сопутствующим гастропарезом. Беременность и грудное вскармливание. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА у детей не установлена). **Способ применения и дозы.** Препарат БАЕТА вводится подкожно в область бедра, живота или предплечья. Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят два раза в сутки в любой момент в течение 1 часа перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы. Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата БАЕТА можно увеличить до 10 мкг два раза в сутки. При совместном назначении препарата БАЕТА с метформинном, тиазолидиндионом или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина и/или тиазолидиндиона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии. **Побочное действие:** Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 10%); часто (≥ 1%, < 10%); иногда (> 0,1%, < 1%); редко (> 0,01%, < 0,1%); крайне редко (< 0,01%). Очень часто - тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины); Часто - диспепсия, ощущение дрожи, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипергидроз, кожная реакция в месте инъекции; Иногда – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм; Редко – сонливость, сыпь, зуд, дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей), ангионевротический отек, острый панкреатит, нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение сывороточной концентрации креатинина); Крайне редко – анафилактическая реакция. Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свертывания крови (INR) при одновременном применении варфарина и эксенатида, иногда сопровождавшегося кровотечениями. Так как частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА с производным сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными, и купировались пероральным приемом углеводов. В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не мешая повседневной активности. **Передозировка:** При передозировке (доза в 10 раз выше максимальной рекомендованной дозы) наблюдались: тяжелая тошнота и рвота, а также быстрое снижение концентраций глюкозы в крови (гипогликемия). Лечение: симптоматическое, включая парентеральное введение глюкозы в случае выраженной гипогликемии. **Условия хранения:** При температуре 2-8°C. Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25°C не более 30 дней. Не замораживать. Предохранять от воздействия света. Хранить в местах, недоступных для детей. Список Б. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

1. Buse JB, et al. Clinical Therapeutics/Volume 29, Number 1, 2007: 139-153
2. Klonoff DC BJ, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin. 2008;24(1):275-286.
3. Инструкция по медицинскому применению.

END-PM-571-311 099.



Эли Лилли Восток С.А.
123317 Москва, Краснопресненская наб., 18
тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05

Баета[®]
ЭКСЕНАТИД
РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ



УДОБНАЯ
ШПРИЦ-РУЧКА
ФЛЕКСПЕН® 7

НАЧАЛО
ТЕРАПИИ
1 РАЗ В ДЕНЬ⁶

НА 40%
МЕНЬШЕ
ДИНАМИКА
НАБОРА
ВЕСА⁵

БЕЗОПАСНОСТЬ³
И НИЗКИЙ РИСК
ГИПОГЛИКЕМИИ⁴

ЭФФЕКТИВНЫЙ
КОНТРОЛЬ
HbA_{1c}^{1,2}

ЖИТЬ,
побеждая
диабет!

Левемир® Ожидай & получай больше

Ссылки: 1. Blonde L, et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ Study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009; 11: 623-631. 2. Hermansen K, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29(6): 1269-74. 3. Deigard A, and et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia. Published online 17 October 2009. 4. Phillips-Tanaka A, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther 2006; 28(10): 1649-61. 5. Rosenstock J, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51: 408-416. 6. Данный режим дозирования рекомендован EMEA. Рекомендации по применению инсулина Левемир®, зарегистрированные на территории РФ, представлены в инструкции по медицинскому применению препарата на русском языке. 7. Lawton S, Berg B. Comparative evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A440.

Краткая информация для специалистов о препарате Левемир®
Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)
Регистрационный номер ПС-000596.
Торговое название: Левемир® ФлексПен®.
МНН: Инсулин детемир.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.
Состав: В 1 мл препарата содержится активное вещество: инсулин детемир – 100 ЕД; вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, кислота хлорводородная или натрия гидроксида, вода для инъекций. Одна шприцовочная содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД. Одна единица инсулина детемир содержит 0,142 мг бесцветного инсулина детемир. Одна единица инсулина детемир (ЕД) соответствует одной единице человеческого инсулина (МЕ).

Показания к применению: сахарный диабет.

Способ применения и дозы: Левемир® ФлексПен® предназначен для подкожного введения. Доза и кратность введения препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Лечение препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, рекомендуется начинать с одной дозы в сутки в дозе 10 ЕД или 0,1-0,2 ЕД/кг. Доза препарата Левемир® ФлексПен® должна подбираться индивидуально на основании показателей глюкозы плазмы. На основани-

нии результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию дозы.

Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир® ФлексПен®, ЕД
> 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+ 8
9,1-10,0 ммоль/л (163-180 мг/дл)	+ 6
8,1-9,0 ммоль/л (145-162 мг/дл)	+ 4
7,1-8,0 ммоль/л (127-144 мг/дл)	+ 2
6,1-7,0 ммоль/л (109-126 мг/дл)	+ 2
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3,1-4,0 ммоль/л (56-72 мг/дл)	- 2
< 3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	- 4

Если препарат Левемир® ФлексПен® используется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребности пациента. Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо во

время ужина, либо перед сном, либо через 12 часов после утренней дозы. Левемир® ФлексПен® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или плеча. Места инъекций следует менять даже при введении в одну и ту же область.

Коррекция дозы: как и при использовании других инсулинов, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально. Корректировка дозы может быть также необходима и при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Перевод с других препаратов инсулина: перевод с инсулинов средней продолжительности действия и пролонгированных инсулинов на препарат Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения. Как и при использовании других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата. Возможно, потребуются коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата. Не рекомендуется применять препарат

Левемир® ФлексПен® у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 6 лет не проводились.

Применение в период беременности и грудного вскармливания: клинический опыт применения инсулина детемир во время беременности и грудного вскармливания ограничен. Исследования репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином детемир и человеческим инсулином в показателях эмбриотоксичности и тератогенности. В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

Побочное действие: побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир® ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Гипогликемия, как правило, является наиболее частым побочным эффектом.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.
Производитель: Ново Нордиск А/С
Ново Арне, ДК-2880 Бассе, Дания.
Полную информацию см. ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.



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

