

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

№4

август 2009

Диабетическая нейропатия

Терапия эндокринной офтальмопатии

К 25-летию открытия
K_{ATP}-зависимых каналов

Тема номера: **ОСТЕОПОРОЗ**

Контроль над диабетом в Ваших руках¹



СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ²

Амарил[®]

глимепирид

**Достижение цели лечения сахарного диабета
при сохранении функции бета-клеток²**

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

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


sanofi aventis
Групп
Главное — здоровье

RU1109.01.01.



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
ТЕРАПЕВТОВ

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

2–4 декабря 2009 года

Москва, проспект Вернадского, 84

100 лет Российскому научному медицинскому обществу терапевтов

IV Национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов)

Секретариат Конгресса:

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

Выставка:

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

Основные вопросы программы:

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

В рамках Конгресса:

10-й ежегодный форум

Скорая помощь 2009



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

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:

РМЖ
РУССКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ
KARDIOLOGIA

Лечащий Врач

MEDI.RU
ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ

CONSIUM
MEDICUM

Сфера
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО
ВРАЧА

ПОЛИКЛИНИКА
Профессиональный журнал для руководителей
и врачей всех специальностей ЛПУ России

Доктор.Ру
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

rlsnet.ru

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

МОСКОВСКИЕ
anmeku

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



Здравоохранение сегодня

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

Фармакоэкономика

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

Доказательная медицина

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

Непрерывное образование

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

Форум

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

Компании и их продукция

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

Основные рубрики журнала ЭФ

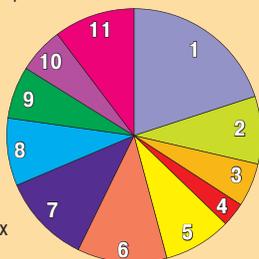
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

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

Структура распространения журнала

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



Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

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



ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

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

№4 август 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционный совет

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

Редакция журнала

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

выпускающий редактор **В. Павлова**

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

арт-директор **Д. Илли**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Ю. Морозова**

набор **Е. Виноградова**

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

Контактная информация

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

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

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

Медицинские новости **4**

тема номера: остеопороз

Н.В. Торопцова

Клинический опыт применения алендроната для лечения остеопороза **6**

осложнения сахарного диабета

А.М. Мкртумян, С.В. Подачина

Мильгамма® композитум – высокая эффективность при любых формах диабетической нейропатии **12**

диабетическая нейропатия

Г.Р. Галстян

Диабетическая нейропатия: особенности клинического течения, современные возможности терапии **20**

эндокринная офтальмопатия

С.В. Саакян, О.Г. Пантелева

Кератопротектор Систейн® в комплексной медикаментозной терапии эндокринной офтальмопатии **28**

стандарты лечения

А.А. Александров, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская

Амарил и ишемический порог миокарда: к 25-летию открытия K_{ATP} -зависимых каналов **32**

лекции для врачей

М.Ю. Дробижев

Ожирение и избыточная масса тела: болезнь и предболезнь? **42**

медицинские новости

Доказана эффективность Актовегина при лечении больных сахарным диабетом типа 2 с симптоматической периферической диабетической полинейропатией **50**

опыт регионов

«Заболееваемость в Хакасии растет за счет диабета типа 2». **52**
Интервью с главным эндокринологом Республики Хакасия **Н.И. Субраковой**

Увеличение активности кровяных клеток для лечения диабета типа 2

Исследователи из США показали, что пептид, производимый организмом, может использоваться в лечении диабета типа 2.

C-пептид (C-peptide) высвобождается в кровотоке одновременно с инсулином. Измерение его содержания часто используется для определения уровня инсулина в крови у диабетиков. Недавно было обнаружено, что C-пептид можно использовать для лечения диабета 1 типа, однако этот белок не оказывает влияния на кровяные клетки, характерные для диабета 2 типа, поскольку не может связаться с их мембранами. Исследовательская группа Дана Спенс из Университета Мичигана обнаружила, что связывание C-пептида с белками может быть активировано действием цинка.

Спенс поясняет, что мембраны красных кровяных клеток, пораженных диабетом, обладают большим отрицательным зарядом, чем мембраны здоровых клеток, поскольку отрицательно заряженные ионы фосфатидилсериновых групп перемещаются из внутреннего на внешний слой мембраны. При физиологических значениях pH C-пептид также заряжен отрицательно, поэтому исследователи надеялись, что положительно заряженный ион металла должен облегчать взаимодействие металла с мембраной.

Было обнаружено, что цинк-пептидные частицы увеличивают активность кровяных клеток диабета типа 2, которая обычно ниже активности нормальных клеток. Исследователи замеры зависимости активности АТФ, высвобождавшегося красными кровяными клетками, от их степени деформации (деформация возникает при перемещении кровяных клеток по узким кровяным сосудам). Исследователи также изучили влияние метформина (metformin) – лекарства, часто применяющегося при лечении диабета типа 2, – на C-пептид. Было обнаружено, что при совместном введении активированного цинком C-пептида и метформина красные кровяные клетки, пораженные диабетом типа 2, высвобождали АТФ в количестве, сравнимом с АТФ, выделяемым здоровыми клетками (обычно более жесткие красные кровяные клетки больных диабетом выделяют меньшее количества АТФ).

Поскольку метформин при физиологических значениях pH обладает положительным зарядом, Спенс предполагает, что это лекарственное вещество нейтрализует фосфатидилсериновые группы на внешней стороне клеточной мембраны, понижая ее отрицательный заряд и увеличивая ее способность взаимодействия с C-пептидом.

Источник: www.mma.ru

Высокие уровни адипонектина ассоциированы с низким риском СД типа 2

Rob van Dam (Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, США) с коллегами провели мета-анализ проспективных исследований, в которых оценивали уровни адипонектина и частоту новых случаев СД типа 2. В мета-анализ вошли 13 исследований с общим количеством участников, равным 14598 человек, и числом новых случаев СД типа 2, составлявшим 2623 человека. Выявлена достоверная обратная ассоциация между уровнями адипонектина и относительным риском СД типа 2, причем эта ассоциация наблюдалась во всех этнических группах.

Источник: Cardiosite.ru

У женщин с поликистозом яичников повышены уровни липопротеина А и мелких плотных ЛНП

Enrico Carmina (University of Palermo, Италия) с коллегами объяснили актуальность своего исследования тем, что поликистоз яичников – это распространенная эндокринопатия женщин, развивающаяся у 10% женщин репродуктивного возраста. Поликистоз яичников вызывает не только нарушения репродуктивной функции, но также ассоциирован с повышением риска развития АГ, инсулинорезистентности и центрального ожирения. В исследовании включили 42 женщины, средний возраст 28 лет, с поликистозом яичников и 37 женщин контрольной группы без этого заболевания. У 25% женщин с поликистозом выявляли повышение уровней липопротеина А (>30 мг/дл). Также в группе женщин с поликистозом яичников уровни мелких плотных ЛНП и триглицеридов оказались выше, уровни ЛВП достоверно ниже, чем в группе контроля. Уровни общего холестерина, ЛНП и апопротеина В достоверно не различались.

Авторы пришли к заключению, что определение уровней липопротеина А у женщин с поликистозом яичников может способствовать оценке сердечно-сосудистого риска и коррекции терапии. Терапия первой линии должна включать снижение массы тела и повышение уровня физической активности, в то время как гиполипидемические препараты, такие как статины, никотиновая кислота и фибраты, показаны пациентам с тяжелой дислипидемией.

Источник: Cardiosite.ru

Нигерийский чай поможет в лечении диабета

Чай из листьев произрастающего в Африке дерева и горьких апельсинов может быть лечебным средством для пациентов, страдающих СД типа 2.

Чай из сухих листьев дерева *Rauvolfia vomitoria* и плодов горького апельсинового дерева, как оказалось, способен регулировать уровень содержания сахара в крови, согласно данным ведущего исследователя Джоаны Айабо Кэмпбелла-Тофте, занимающейся исследованиями в Копенгагенском университете в Дании.

В ходе проведенного в Дании исследования 23 пациента с СД типа 2 ежедневно выпивали 750 мл такого чая, в то время как контрольная группа пила плацебо. По прошествии четырех месяцев среди пациентов, употреблявших чай, было отмечено снижение уровня содержания сахара в крови. Результаты этого

исследования пока еще не опубликованы. Кэмпбелл-Тофте, которая училась, а позднее преподавала в Университете Нигерии, говорит, что этот чай, судя по всему, воздействует по-иному, нежели традиционные методы лечения диабета. Обычные лекарства нацелены на то, чтобы быстро удалить избыточный сахар из кровотока, в то время как чай лишь по прошествии времени уменьшает содержание сахара в крови.

Исследователи предполагают, что чай повышает способность полиненасыщенных жирных кислот в мышечных волокнах направлять сахар в клетки. Но хотя Кэмпбелл-Тофте настроена оптимистично в отношении терапевтических возможностей чая, она предупреждает, что на разработку каждого нового препарата для лечения диабета потребуются годы.

Источник: Ami-tass.ru

Линолевая кислота и гликемический контроль у женщин в постменопаузе

Результаты проведенного исследования показали, что добавки с линолевой кислотой (CLA) и сафлором (SAF) могут уменьшить жир тела, увеличить тощую массу тела и улучшить гликемический контроль у женщин с ожирением и диабетом типа 2 в постменопаузе.

Марта Балури (Ohio State University, Columbus, США) и коллеги сравнили эффект дополнительного приема линолевой кислоты (6,4 г/день) и сафлора (8,0 г/день) на массу и состав тела у 55 женщин с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) в постменопаузе с диабетом типа 2 в пересекающемся исследовании с двумя 16-недельными диетическими периодами, разделенными 4-недельным интервалом.

У 35 женщин, закончивших исследование, дополнительный прием линолевой

кислоты ассоциировался со значительным уменьшением общей массы жира в среднем на 1,3 кг, без изменения тощей массы, и уменьшением ИМТ в среднем на 0,45 кг/м² по сравнению со значениями в начале исследования.

Дополнительный прием линолевой кислоты привел к потере жира туловища в среднем на 1,6 кг (на 6,3%) и увеличению тощей массы тела в среднем на 2,1 кг (1,6%) от значений в начале исследования. Этот эффект был независим от изменения физической активности или диеты.

По сравнению с исходными значениями дополнительный прием линолевой кислоты также значительно снижал уровень глюкозы натощак в среднем на 15 мг/дл и HOMA-IR на 1,1, в то время как уровень адипонектина повышался в среднем на 1,6 нг/мл (20,3%).

Источник: Solvay-pharma.ru

У пациентов с СД типа 2 накопление висцерального жира ассоциировано с развитием и прогрессированием атеросклероза

Daisuke Koya (Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa, Япония) с коллегами провели исследование с участием 151 пациента с СД типа 2 и 83 лиц без СД, сопоставимых по возрасту без атеросклеротических заболеваний, которым провели следующие исследования: КТ, 24-часовое мониторирование АД, уровни адипонектина и уровни фактора некроза опухоли-альфа.

Наличие атеросклероза сонных артерий оценили по бета-коэффициенту жесткости, толщине интимы-медии и формированию бляшек.

У пациентов с СД параметры, отражающие атеросклероз сонных артерий, оказались более выраженными, чем у лиц без АГ, причем бета-коэффициент жесткости был ассоциирован со степенью висцерального ожирения.

Источник: Cardiosite.ru

В Лондоне поступила в продажу автоматизированная инсулиновая помпа

В Англии диабетикам предложили полностью автоматизированную инсулиновую помпу. Этот прибор автоматически определяет уровень глюкозы в крови и самостоятельно корректирует дозу инсулина, нужную в данный момент, которую и вводит хозяину.

Прибор Paradigm Veo предназначен для ношения на поясе под одеждой, он стоит около 145 тыс. руб. Диабтологи Лондона назвали прибор «значительным прорывом», который уменьшит страх диабетиков перед передозировкой инсулина и даст им дополнительную свободу. Но этот прибор применим только при диабете первого типа.

Источник: Svobodanews.ru

Метаболический синдром и рак молочной железы

У женщин с метаболическим синдромом или его ключевыми компонентами может быть повышенный риск рака молочной железы в постменопаузе, обнаружили американские исследователи.

«Эффект различных переменных, ассоциированных с повышенными уровнями глюкозы и инсулина, должен быть оценен далее в больших исследованиях», — считает доктор Джефри Каббат (Albert Einstein College of Medicine, New York).

«Мы должны углубить наше понимание этих различных взаимосвязанных поведенческих и физиологических факторов, чтобы видеть, как они влияют на риск рака молочной железы».

Команда исследовала влияние метаболического синдрома на риск рака молочной железы, используя данные 4888 женщин, принявших участие в исследовании «Women's Health Initiative», имевших исходные и повторные оценки компонентов метаболического синдрома, сделанные в течение в среднем 8-летнего периода наблюдения. В целом у 165 пациентов был диагностирован рак молочной железы за время наблюдения. Анализ не показал существенного повышения риска рака молочной железы в постменопаузе среди женщин, имевших метаболический синдром в начале исследования, но повышение диастолического артериального

давление (≥ 85 против < 74 mmHg), являющееся компонентом синдрома, имело пограничную ассоциацию (отношение рисков 1,43).

Однако исследователи действительно обнаружили положительную и значимую корреляцию между раком молочной железы и диагнозом метаболического синдрома за 3-5 лет до диагноза (отношение рисков 1,84) рака молочной железы, но не 1-3 годами ранее.

Этот повышенный риск был приписан сыровоточным уровням глюкозы и триглицеридов и диастолическому артериальному давлению, сообщают ученые в «Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention».

«Данное исследование позволило предположить, что наличие метаболического синдрома непосредственно или некоторых из его компонентов, может повысить риск рака молочной железы у женщины в постменопаузе», — считают ученые.

«Однако для понимания роли этих метаболических факторов и их взаимодействия с уже установленными факторами риска рака молочной железы, такими как репродуктивные и гормональные факторы, необходимы дальнейшие исследования».

Источник: Solvay-pharma.ru

Н.В. ТОРОПЦОВА,
НИИР РАМН

Клинический опыт применения алендроната для лечения остеопороза

Остеопороз (ОП) занимает одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний человека, приводя к высокой частоте инвалидизации и смертности во второй половине жизни человека. В настоящее время выделяют два основных типа ОП – первичный и вторичный, при этом первичный ОП наиболее распространен: отношение его частоты к частоте всех возможных форм вторичного ОП достигает 4 : 1 (1).

Первичный остеопороз условно делится на постменопаузальный и сенильный. Постменопаузальный ОП связан с ускоренной потерей костной массы у женщин после прекращения менструаций, причина его развития – дефицит эстрогенов. Наиболее выраженные изменения на фоне дефицита эстрогенов происходят в трабекулярной кости. Активация костного обмена на тканевом уровне характеризуется увеличением количества активированных единиц костного ремоде-

лирования, наряду с увеличением резорбции возрастает и формирование костной ткани, однако оно не может полностью компенсировать резорбцию, вследствие чего увеличивается нестабильность костной трабекулярной архитектоники, что приводит к повышенному риску развития переломов трабекулярных костей.

Сенильный ОП характеризуется пропорциональными потерями трабекулярной и кортикальной кости. Основными причинами развития сенильного ОП у лиц обоего пола являются снижение потребления кальция, нарушение его всасывания в кишечнике и дефицит витамина D, что может приводить к вторичному гиперпаратиреозу и вследствие этого ускорению костного ремоделирования. Одним из факторов, влияющих на развитие сенильного ОП, считают снижение физической активности в пожилом возрасте. Необходимо подчеркнуть, что в процессе старения организма взаимодействие гормонов с факторами роста и другими ци-

токинами, влияющими на процесс остеобластогенеза, подвергается существенным изменениям, а активность многих локальных факторов снижается. Гистоморфометрические исследования показали значительное уменьшение количества остеобластов у данных больных, а также замедление процессов ремоделирования (снижение остеобластогенеза и остеокластогенеза, уменьшение продолжительности жизни остеоцитов).

ОП развивается постепенно и клинически нередко выявляется уже после переломов, что послужило основанием называть его «скрытой эпидемией». Так, в московской популяции частота ОП в возрасте 50 лет и старше у женщин составила 33,8%, а у мужчин – 26,9%. Следует отметить, что частота ОП повышается с возрастом, поэтому наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни в развитых странах и связанный с ним быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к нарастанию частоты этого заболевания, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире.

Лечение ОП представляет непростую задачу, так как он диагностируется достаточно поздно, когда уже имеются переломы различной локализации, часто выявленные случайно. Лечение должно быть длительным, поскольку эффект может проявиться спустя много месяцев. Целью лечения является замедление, а если это возможно, прекращение потери костной мас-

В настоящее время препаратами выбора для лечения и профилактики остеопороза являются лекарственные средства класса бисфосфонатов. Одним из препаратов класса бисфосфонатов является алендронат, который в течение уже почти 15 лет широко применяется в клинической практике во всем мире. При лечении алендронатом происходит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до пременопаузального уровня, в результате он предотвращает микроархитектурные нарушения и потерю костной ткани.

сы, предотвращение переломов костей, улучшение состояния больного, уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни.

В настоящее время препаратами выбора для лечения и профилактики ОП являются лекарственные средства класса бисфосфонатов (БФ). Их действие основано на снижении скорости костного обмена при сохранении костной микроархитектоники и повышении минеральной плотности кости (МПК).

Одним из препаратов класса БФ является алендронат, который в течение уже почти 15 лет широко применяется в клинической практике во всем мире. При лечении алендронатом происходит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до пременопаузального уровня, в результате он предотвращает микроархитектурные нарушения и потерю костной ткани. Процессы костного метаболизма остаются стабильными при длительном лечении алендронатом в течение 10 лет, при этом накопление препарата в кости не приводит к излишней супрессии костного обмена, а напротив, было показано, что костный обмен остается на пременопаузальном уровне, а качество кости остается нормальным в течение всего периода лечения.

Данные фармакокинетических исследований подтвердили, что эффективность действия БФ на массу и силу кости зависит от кумулятивной дозы этих препаратов. Так, одно и то же количество алендроната абсорбируется при однократном приеме 70 мг 1 раз в неделю или 10 мг 7 раз в неделю.

Эффективность применения алендроната у больных ОП была доказана в ходе проведения нескольких рандомизированных клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ). Наиболее крупные из них: FOSIT – многоцентровое (34 страны) РКИ, включавшее 1908 постменопаузальных женщин с ОП, получавших ежедневно в течение 12 месяцев 10 мг алендроната (2),

и исследование FIT – многоцентровое (11 центров в США) РКИ, включавшее 2027 постменопаузальных женщин, получавших 5 мг и 10 мг алендроната в течение трех лет (3), а также длительное 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 мг либо 10 мг алендроната или плацебо (4). Прием алендроната показал высокую эффективность: повышая МПК во всех областях измерения от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике, достоверно снижал частоту переломов в позвоночнике (на 47%), бедре (на 51-56%) и предплечье (на 48%), а у 64% больных уменьшилось прогрессирование деформаций позвонков (3, 5).

При приеме пероральных БФ большое внимание уделяется нежелательным явлениям (НЯ), связанным с поражением желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что в ходе проведенных исследований частота всех НЯ при приеме 10 мг алендроната в день не превышала таковую в группе плацебо (3).

Как продолжение исследования FIT, было проведено исследование FLEX, оценившее динамику МПК через 10 лет в группах больных, принимавших алендронат в течение всего этого периода или переведенных на плацебо спустя первые пять лет активной терапии. У женщин, продолжавших получать 10 мг/сут. алендроната, происходило постепенное повышение МПК позвоночника до 13,7% ($p < 0,001$), а МПК бедра до 6,7% ($p < 0,001$) относительно исходного уровня. В результате приема алендроната снижался уровень маркеров костного метаболизма до пременопаузального уровня, который оставался стабильным в течение всего 10-летнего периода без признаков сверхсупрессии. По сравнению с основной группой у лиц, принимавших плацебо в течение последних 5 лет, было отмечено снижение МПК в общем показателе бедра (-2,4%; 95% ДИ 2,9%; -1,8%; $p < 0,001$) и поясничном отделе позвоночника (-3,7%; 95% ДИ 4,5%;

-3,0%; $p < 0,001$), однако средние значения МПК оставались выше исходного уровня при включении в исследование. Через 5 лет общий риск периферических переломов не различался достоверно между группами (ОР 1,00; 95% ДИ 0,76; 1,32). У продолживших терапию алендронатом был значительно меньше риск клинически выраженных переломов позвонков: так, в группе плацебо они встречались у 5,3% пациенток, а в группе алендроната – у 2,4% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,24; 0,85). Для переломов, выявляемых при рентгеноморфометрии по-

Лечение остеопороза представляет непростую задачу, так как он диагностируется достаточно поздно, когда уже имеются переломы различной локализации, часто выявленные случайно. Лечение должно быть длительным, поскольку эффект может проявиться спустя много месяцев. Целью лечения является замедление, а если это возможно, прекращение потери костной массы, предотвращение переломов костей, улучшение состояния больного, уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни.

звоночника, такой закономерности обнаружено не было (11,3% и 9,8% соответственно; ОР 0,86; 95% ДИ 0,60; 1,22). Небольшое число биопсий подвздошной кости не выявило никакой качественной патологии костной ткани. Таким образом, данное исследование показало, что прекращение лечения через 5 лет значимо не повышает риск переломов, однако женщины с высоким риском клинических переломов позвонков должны продолжить лечение свыше 5 лет (4).

В 2008 г. опубликован систематический обзор Кокрановской электронной библиотеки (Cochrane Database...), который включил 11 РКИ (12068 женщин), опубликованных в период 1966-2007 гг. Оценивался эффект приема алендроната в дозе 10 мг/сут. на протя-



Рисунок 1. Динамика изменений МПКТ позвоночника и проксимального отдела бедра за 12 месяцев (PP-анализ)

жении года и более по сравнению с плацебо на фоне приема кальция и витамина D. При вторичной профилактике значимое снижение относительного риска переломов доказано для позвонков на 45% (ОР 0,55, 95%; ДИ 0,43; 0,69) с уменьшением абсолютного риска на 6%, периферических переломов на 23% (ОР 0,77; 95%; ДИ 0,64; 0,92) со снижением абсолютного риска на 2%, переломов бедра на 53% (ОР 0,47; 95%; ДИ 0,26; 0,85) с уменьшением абсолютного риска на 1%, переломов предплечья на 50% (ОР 0,50; 95%; ДИ 0,34; 0,73) с уменьшением абсолютного риска на 2%. При первичной профилактике показано только снижение риска переломов позвонков на 45% (ОР 0,55; 95%; ДИ 0,38; 0,80) (6).

В крупномасштабном РКИ было показано, что прием 70 мг алендроната один раз в неделю обе-

спечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе препарата 10 мг, одновременно лучшую переносимость и удобство применения (7-10). Так, прирост МПК составил 6,8% и 7,4% соответственно в позвоночнике, 4,1-4,3% в бедре. Двухлетнее наблюдение за пациентами, получавшими различные дозы алендроната, показало, что частота переломов в группе 70 мг 1 раз в неделю была 7,3%, а в группе 10 мг/сут. – 7,0% ($p < 0,05$). Имеются бесспорные доказательства снижения риска переломов при приеме 10 мг алендроната ежедневно, а отсутствие различий в частоте возникновения переломов на обеих дозах, сопоставимое повышение МПК, и аналогичные изменения уровней маркеров костного обмена наводят на мысль о схожем влиянии данных дозировок на риск переломов. На биопсийном материале не было выявлено признаков остеомалации при приеме обеих доз препарата.

В сравнительном исследовании было показано, что частота желудочно-кишечных НЯ (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) в группах, получавших различные дозы алендроната, была схожей, т. е. увеличение однократно принятой дозы в 7 раз не увеличивало риск развития НЯ (7, 10).

В НИИР РАМН проведено изучение эффективности и безопасности алендроната (Фосамакс®) 70 мг в неделю в ходе открытого одногодичного контролируемого исследования, в которое были вклю-

чены 90 амбулаторных пациенток (средний возраст $64,8 \pm 7,6$ лет): 58 человек принимали алендронат (Фосамакс®) 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с 500-1000 мг кальция и 400-800 МЕ витамина D₃; 32 женщины наблюдались в качестве контрольной группы и принимали только 1000 мг кальция и 400-800 МЕ витамина D₃ (11). Группы были сопоставимы по возрасту, росту и весу, индексу массы тела (ИМТ), продолжительности менопаузы. Все пациентки имели остеопороз в одной из областей измерения (поясничный отдел позвоночника L₁-L₄ и/или шейка бедра). Оценка эффективности лечения велась по динамике МПК, болевого синдрома и влиянию его на активность пациента, регистрации переломов. При проведении оценки эффективности и безопасности препарата статистический анализ проводился как на всей популяции, включенной в исследование (Intent-to-treat – ITT), так и на группе, закончившей лечение или наблюдение по протоколу (per protocol – PP).

Через 12 месяцев после окончания исследования пациенты, не получавшие активного антирезорбтивного лечения, повторно были приглашены в клинику для оценки последствий алендроната. Всего в изучении последствий приняли участие 49 человек: 35 – из основной группы, кто закончил исследование по протоколу, и 14 – из контрольной (средний возраст $64,0 \pm 7,3$ лет и $65,2 \pm 6,8$ лет соответственно, $p = 0,63$).

При сравнении динамики МПК между группами был получен достоверный прирост в L₁-L₄ и в области шейки бедра у больных, получавших алендронат относительно группы сравнения ($p = 0,00001$ и $p = 0,030$ соответственно). В других областях достоверных различий между группами не было выявлено (рисунок 1).

При проведении ITT-анализа прирост МПК в группе лечения составил 5,31% в L₁-L₄, что было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p = 0,00001$), в проксимальном отделе бедра значимых различий между группами получено не было. ➡

Согласно многочисленным данным, среди лиц, страдающих остеопорозом, выявляется большой процент пациентов с низкими показателями уровня витамина D. Учитывая низкую приверженность потреблению таблетированных форм витамина D, был разработан комбинированный препарат алендроната 70 мг и витамина D 2800 МЕ (Фосаванс®). В РКИ продолжительностью 15 недель было показано, что совместное применение этих компонентов в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови у больных остеопорозом.

НОВЫЙ



ФОСАВАНС®

алендронат/холекальциферол

УСИЛЕН ДЛЯ СИЛЫ КОСТИ

ВПЕРВЫЕ в составе одной таблетки один раз в неделю¹

- непревзойденное снижение частоты переломов позвоночника и бедра¹⁻³
- достоверное повышение уровня витамина D¹



†зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

*Подтверждено в отношении ФОСАМАКС®а (алендронат) Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной Инструкцией для Врачей

Список литературы: 1. Данные Компании MSD 2. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P et al. Differing effects on hip and nonspine fracture risk reductions among N-containing bisphosphonates: Review and meta-analysis. Poster presented at the IOF World Congress on Osteoporosis, Toronto, Canada, 2-6 June 2006. 3. Cranney A, Guyatt G, Griffith L et al. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002;23:570-578.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ФОСАВАНС®

Торговое название: ФОСАВАНС®
МНН или группировочное название: Алендроновая кислота/холекальциферол
Лечебная форма: таблетки
Состав: Таблетки
Активные вещества: натрий алендронат - 91,37 мг (соответствует 70 мг алендроновой кислоты) и Витамин D3 100 000 МЕ† - 26,67 мг (соответствует 70 мг (2800 МЕ) холекальциферола).

3. ФОСАВАНС не следует принимать перед сном или перед подъемом с постели.
Рассчитанная доза составляет 1 таблетку 70/70 мг 1 раз в неделю.
Пациентам следует дополнительно принимать препараты кальция и/или витамин D, если поступление этих веществ с пищей недостаточно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
ФОСАВАНС, как и другие бисфосфонаты, может вызвать местное раздражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
У пациентов, получающих лечение ФОСАВАНСом, могут отмечаться такие побочные реакции, как изжога и вздутие живота, изредка приводящие к возможному стенозу или пурпурированию пищевода.

художественное изображение

MSD
121059, Москва, Россия, площадь Европы, 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон».
Тел.: (495) 941-8275, факс: (495) 941-8276
www.msd.ru
© Merck & Co. Inc., NJ, USA.
Все права защищены
01-09-FSP-2007-RUCB-09(W-207211)-JA

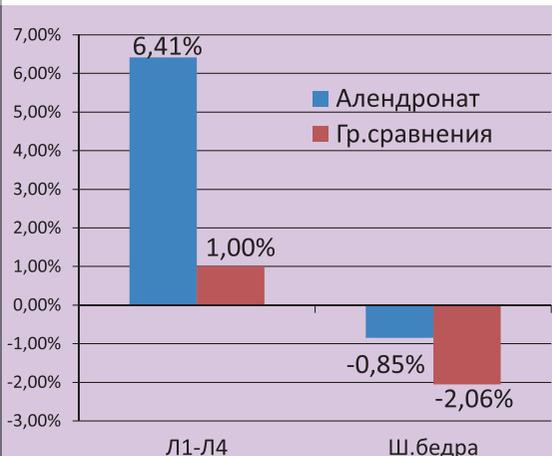


Рисунок 2. Динамика изменений МПКТ в группе изучения последствий

При оценке количества пациентов со значимым приростом или снижением МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра было выявлено, что в группе, получавшей лечение алендронатом, 85,7% пациентов имели прирост более 2% в L₁-L₄ и 42,8% лиц – в области шейки бедра, а 38,8% имели значимый прирост в обеих областях измерения, что было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p = 0,01$). При этом прирост МПКТ более 6% в позвоночнике встречался у 53% женщин, получавших алендронат, и у 6,3% лиц в группе сравнения ($p = 0,00004$), а в шейке бедра – прирост более 3% у 30,6% и 12,5% женщин соответственно ($p = 0,06$). Кроме того, при приеме алендроната было достоверно больше женщин, положительно ответивших на лечение, чем женщин, у которых эффект отсутствовал ($p < 0,001$).

Основной конечной точкой, определяющей эффективность антирезорбтивного препарата, является влияние его на снижение риска переломов. В ходе проведения исследования у двух пациенток из группы лечения алендронатом возникли переломы: у одной – перелом двух ребер при автомобильной аварии, у второй – перелом костей таза вследствие падения с дерева. В группе контроля также произошли два перелома – оба перелома предплечья в результате падения с высоты своего роста, т. е. в результате минимальной травмы. Не было выявлено новых деформаций позвонков через 12 месяцев лечения ни в одной из групп при повторном морфометрическом анализе рентгенограмм позвоночника. Полученные в нашем исследовании данные не позволяют сделать вывод о влиянии алендроната на риск переломов вследствие небольшого количества как переломов, так и срока наблюдения за пациентами. Однако мета-анализ, проведенный М.С. Hochberg с соавт. (12), продемонстрировал, что увеличение МПК L₁-L₄ на 6% и более в год на фоне приема антирезорбтивных препаратов снижал риск периферических переломов на 39%, а прирост МПК в шейке бедра на 3% и более снижал риск данных переломов на 46%.

Эффективность лечения алендронатом также оценивалась по влиянию его на болевой синдром и ограничение физической активности (ОФА). Снижение болевого и ОФА индексов отмечалось уже через 3 месяца лечения и продолжало уменьшаться в течение всего перио-

да наблюдения ($p = 0,04$ и $p = 0,008$, соответственно). В группе сравнения статистически значимых различий по данным показателям получено не было ($p > 0,05$).

Побочные эффекты регистрировались как в основной группе, так и группе сравнения на фоне приема только препаратов кальция и витамина D. Нами не было получено значимых различий по частоте побочных эффектов между группами. В группе, получавшей алендронат, метеоризм и запоры были связаны не с приемом основного препарата, а с сопутствующим приемом карбоната кальция, после отмены которого данные нежелательные явления проходили.

Через год после окончания исследования 49 пациенток, которые не получали в течение этого времени антирезорбтивной терапии, кроме препаратов кальция и витамина D₃, вновь посетили клинику для контроля. При оценке МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра было выявлено, что в группе, получавшей лечение алендронатом, сохранялся достоверный прирост МПК в L₁-L₄ относительно показателей при включении в исследование и по сравнению с группой контроля ($p = 0,000062$), а в проксимальном отделе бедра различия между группами были статистически не достоверными ($p > 0,05$) (рисунок 2).

При анализе рентгеноморфометрий у 1 пациентки (2,9%) основной группы, имевшей в анамнезе уже 2 остеопоротических перелома позвонков, была выявлена новая деформация позвонка 1 степени; в группе сравнения у 1 пациентки (7,1%) произошел перелом хирургической шейки плечевой кости, возникший при падении с высоты роста. В результате за весь период наблюдения в основной группе было диагностировано 3 перелома: 2 травматических периферических перелома и 1 деформация позвонка, а в группе сравнения 3 периферических перелома при минимальной травме ($p > 0,05$).

Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность

Наше исследование показало высокую эффективность алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю при лечении первичного остеопороза у женщин в постменопаузе: он оказывал положительный эффект на МПК, снижал болевой синдром и вследствие этого снижал ограничение физической активности пациенток. Отмечена достаточно хорошая переносимость препарата, побочные эффекты в группе лечения были сопоставимы с таковыми в группе сравнения. Анализ действия алендроната показал, что он обладает последствием в течение 12-месячного периода после окончания лечения в отношении МПК позвоночника.

алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю при лечении первичного остеопороза у женщин в постменопаузе: он оказывал положительный эффект на МПК, снижал болевой синдром и вследствие этого снижал ограничение физической активности пациентов. Отмечена достаточно хорошая переносимость препарата, побочные эффекты в группе лечения были сопоставимы с таковыми в группе сравнения. Анализ действия алендроната показал, что он обладает последствием в течение 12-месячного периода после окончания лечения в отношении МПК позвоночника.

Алендронат эффективен и у мужчин, как и у женщин, для профилактики и лечения глюкокортикоидного (ГК) остеопороза как в отношении увеличения МПК, так и снижения риска переломов (13). Принципиальные доказательства эффективности алендроната получены в рандомизированном клиническом исследовании с плацебо-контролем, в котором мужчины и женщины ($n = 477$) с вновь назначенными ГК (34% пациентов) либо с ГК-терапией, продолжавшейся более 4 месяцев (66% пациентов), находились под наблюдением более 48 недель. Положительные эффекты лечения в течение 12 месяцев на МПК были статистически достоверны в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. Отмечено,

что в группе алендроната новых переломов позвонков за период наблюдения возникло меньше, чем в группе плацебо (2,3% и 3,7% соответственно, $p > 0,05$). В последующем наблюдении за 208 пациентами была продемонстрирована эффективность терапии алендронатом в течение второго года и доказано значительное уменьшение числа новых переломов позвонков в группе алендроната (0,7%) по сравнению с группой плацебо (6,8%; $p = 0,026$) (10).

Согласно многочисленным данным, среди лиц, страдающих остеопорозом, выявляется большой процент пациентов с низкими показателями уровня витамина D. Учитывая низкую приверженность потреблению таблетированных форм витамина D, был разработан комбинированный препарат алендроната 70 мг и витамина D 2800 МЕ (Фосаванс). В РКИ продолжительностью 15 недель было показано, что совместное применение этих компонентов в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови у больных остеопорозом. В ходе исследования не отмечено развития гиперкальциемии, а гиперкальциурия встречалась с одинаковой частотой (3,9%) как в группе, получавшей комбинированный

препарат, так и монотерапию алендронатом. Таким образом, добавление в таблетированную форму витамина D в дозе 2800 МЕ не увеличивало риск данных осложнений. Переносимость комбинированного препарата была сопоставима с монотерапией алендронатом (14).

Следует помнить, что алендронат необходимо принимать натощак сразу после подъема с постели, таблетку нужно запивать 1 стаканом (180-240 мл) чистой воды, а после приема следует находиться в вертикальном положении (сидя или стоя), в течение как минимум 30 минут. БФ могут вызывать побочные эффекты, связанные с поражением ЖКТ, а также головную боль, боли в мышцах и костях, снижение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, в редких случаях – сыпь и эритему. При передозировке БФ – гипокальциемия и гипофосфатемия, расстройств ЖКТ. Однако соблюдение рекомендаций по приему препарата значительно снижает риск возникновения желудочно-кишечных НЯ. Противопоказания к назначению: гиперчувствительность к препарату, стенокардия и ахалазия пищевода, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 35 мл/мин), гипокальциемия, беременность и грудное вскармливание, детский возраст, тяжелый гипопаратиреоз, мальабсорбция кальция. 

Литература

1. Руководство по остеопорозу (под ред. проф. Л.И. Беневоленской). М.: БИНОМ, 2003. 524 с.
2. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int.* 1999; 9: 461-468.
3. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. and FIT research group. Fracture risk reduction in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4118-24.
4. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006 Dec 27; 296(24): 2927-38.
5. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med.* 1995; 333: 1437-43.
6. Wells G.A., Cranney A., Peterson J., Boucher M., Shea B., Robinson V., Coyle D., Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; Jan 23(1): CD001155.
7. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin. Exp. Res.* 2000; 12: 1-12.
8. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. et al. Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // *J Bone Mineral Research.* 2002, Nov 17(11): 1988-96.
9. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., Smith M., Petruschke R., Wang L., Yates J., de Papp A.E., Palmisano J. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2002 Oct; 77(10): 1044-52.
10. Lanza F., Sahba B., Schwartz H., Winograd S., Torosis J., Quan H., Reyes R., Musliner T., Daifotis A., Leung A. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study // *Am J Gastroenterol.* 2002; Jan 97(1): 58-64.
11. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс®) у больных первичным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии.* 2006; 1: 22-25.
12. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D. Changes in bone density and turnover explain the reduction in incidence of non-vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-1592.
13. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D., Liberman U.A., Emkey R.D., Seeman E. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 202-211.
14. Recker R., Lips P., Felsenberg D., Lippuner K., Benhamou L., Hawkins F., Delmas P.D., Rosen C., Emkey R., Salzman G., He W., Santora A.C. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(9): 1745-55.

А.М. МКРТУМЯН,
С.В. ПОДАЧИНА
МГМСУ

Мильгамма® композитум – высокая эффективность при любых формах диабетической нейропатии

Социальная значимость сахарного диабета (СД) определяется его поздними осложнениями. Для любого государства это значительное экономическое бремя. Во всем мире СД типа 2 сопровождается увеличением преждевременной инвалидизации лиц трудоспособного возраста.



Основные теории, объясняющие развитие осложнений при СД типа 2, включают в себя глюкозотоксичность, инсулинорезистентность / гиперинсулинизм, гипер(дис)липидемию, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия. Сложно сказать, какой механизм первичен, но абсолютно ясно, что они частично запускают друг друга и отягощают течение заболевания, ускоряя процесс формирования диабетических осложнений.

Метаболизм глюкозы у больных СД в результате дефицита инсулина или инсулинорезистентности периферических тканей нарушается. Утилизация глюкозы в инсулинза-

висимых тканях – печени, жировой ткани, мышцах – осуществляется при участии инсулина. Связываясь со специфическим рецептором на поверхности клеточной мембраны, инсулин способствует экспрессии глюкозных транспортеров (ГЛЮТ 4 в мышечной и жировой ткани) и поступлению глюкозы внутрь клетки. Инсулиннезависимые ткани (эндотелий сосудистой стенки, нервная ткань, хрусталик) также используют глюкозу в качестве энергетического материала, и природа создала все условия для беспрепятственного поступления глюкозы в эти ткани.

Поступление глюкозы в нервную ткань происходит путем пассивной диффузии, без участия инсулина. Для нормального функционирования нервной клетки, помимо глюкозы, необходимо также достаточное поступление кислорода.

В клетке глюкоза расщепляется до пирувата, который в цикле Кребса окисляется с образованием АТФ. Собственные запасы глюкозы и кислорода в нервной клетке край-

не малы, и для ее удовлетворительного функционирования необходимо их постоянное поступление в нервные клетки.

В норме глюкоза является самым мощным энергетическим субстратом организма человека, и, казалось бы, чем ее больше, тем лучше, но длительная стойкая гипергликемия приводит к активации комплекса патобиохимических процессов, в результате которых структура белковых субстанций нарушается с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ). Данный процесс происходит в организме человека постоянно во всех органах и тканях. Чем длительнее и более выражена гипергликемия, тем выше количество КПГ и гликированных белков. Уровень КПГ коррелирует с процессами старения и степенью выраженности диабетических осложнений, как сосудистых, так и нейропатии.

Образование КПГ в организме идет по двум основным путям: один, давно известный «путь Майларда» (рисунок 1), представляет собой взаимодействие молекул сахара и белка с образованием основания Шиффа, которое, являясь нестабильным, преобразуется в продукт Амадори или вновь распадается на молекулу белка и сахара. Продукт Амадори затем преобразуется в КПГ либо прямым превращением, либо через оксальдегид.

Другой путь образования КПГ стал известен ученым недавно и представляется собой результат метаболизма глюкозы в организме. При гипергликемии продукты метаболиз-

Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение СД. По данным некоторых авторов, периферическая форма нейропатии встречается у 95-100% больных. Такие крупные исследования, как UKPDS (1998) и DCCT (1993), доказали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена. Для пациентов СД типа 1 причиной развития диабетической нейропатии является длительность заболевания и уровень гликемии. Для больных СД типа 2, помимо этого, значимы также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия.

ма глюкозы регулируют активность фермента глицеральдегид-фосфат-дегидрогеназы – ключевого фермента, участвующего в регуляции активности всех промежуточных высележащих метаболитов глюкозы. Снижение активности этого фермента вызывает активацию патобиохимического пути превращения глицеральдегид-3-фосфата в трифосфатоксоальдегид и далее в КПГ (рисунок 2).

Процессы метаболизма глюкозы осуществляются и в теле нейрона, и в его отростках, в шванновских клетках (миелиновой оболочке), следовательно, все отделы нервной ткани способны синтезировать АТФ. Функция нервной клетки заключается в проведении нервного импульса, который зависит от градиента концентрации ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки. АТФ необходима для поддержания активной работы Na^+/K^+ -АТФазы, фермента, участвующего в генерации нервного импульса и транспорта ионов против градиента концентрации.

Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение СД. По данным некоторых авторов, периферическая форма нейропатии встречается у 95-100% больных. Такие крупные исследования, как UKPDS (1998) и DCCT (1993), доказали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена. Для пациентов СД типа 1 причиной развития является гипергликемия, а частота возникновения нейропатии напрямую коррелируется с длительностью заболевания. Для больных СД типа 2, помимо этого, значимы также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия.

Как уже отмечено, главной причиной хронических осложнений СД является гипергликемия. Поддержание нормального уровня глюкозы в крови больных СД является достаточно сложной задачей. Наблюдение за больными СД позволило сделать заключение, что даже очень жесткий контроль уровня гликемии не позволяет избежать развития осложнений. Уро-

вень глюкозы в крови – достаточно мобильный показатель, и избежать значительных колебаний уровня гликемии у больных СД не удается.

Многие поздние осложнения СД являются клиническими проявлениями оксидативного стресса. Косвенным отражением оксидативного стресса является повышение уровня сывороточного оЛПНП, так как повышение антител к оЛПНП положительно коррелирует с выраженностью диабетических осложнений. У пациентов с СД уровень плазменных и сывороточных антиоксидантов значительно снижен.

Клеточный оксидативный стресс – это один из важных клеточных элементов, участвующих во многих патологических процессах. Умеренный оксидативный клеточный стресс, кроме того, является общим адаптационным механизмом, лежащим в основе тренирующего эффекта многих факторов физической и химической природы. Окислительный стресс – это один из наиболее важных факторов развития поздних осложнений СД. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются: гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активация полиолового шунта.

Избыточная продукция кислородсодержащих свободных радикалов способствует окислению мембран-

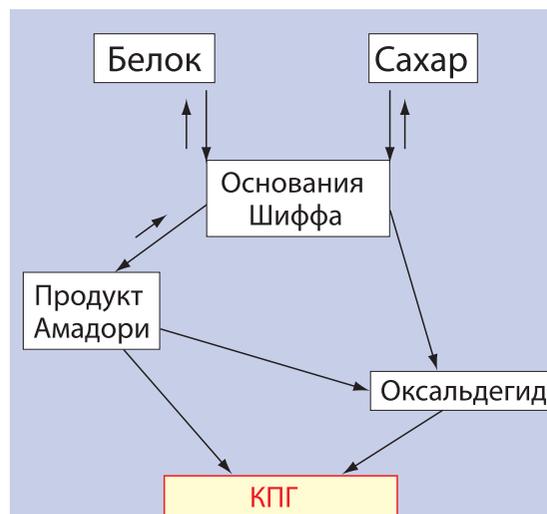


Рисунок 1. Процесс образования КПГ
(по Thornalley P.J., 2002, с изменениями)

ных 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 активации полиолового шунта у больных диабетом резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина. ➡

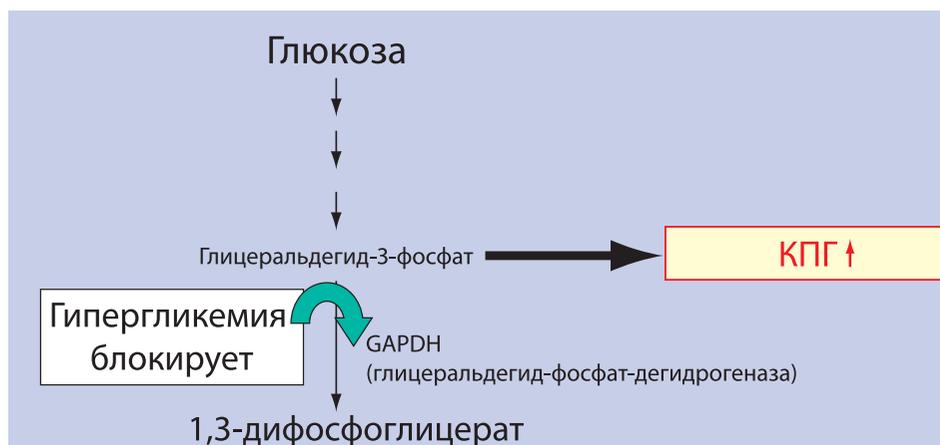


Рисунок 2. Образование КПГ при гипергликемии
(по Brownlee M., 2001, с изменениями)

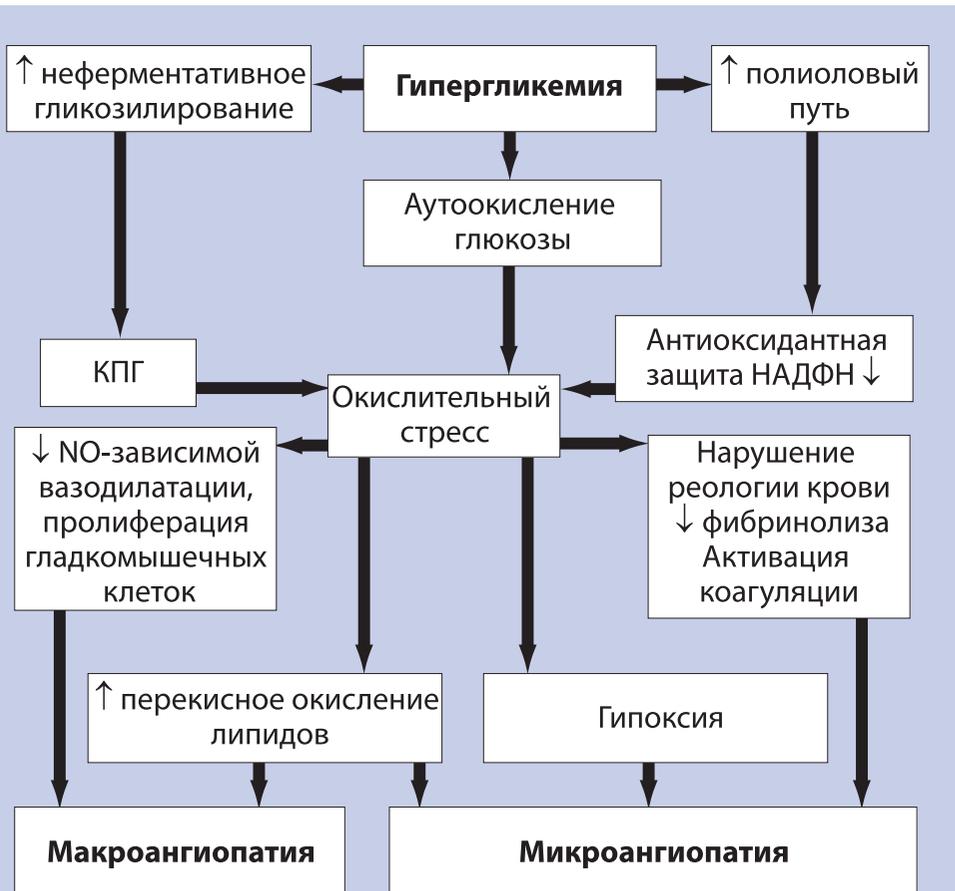


Рисунок 3. Окислительный стресс в развитии макроангиопатии при сахарном диабете
(Цит. по Кондратьевой Л.В., 2005, с изменениями)

У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому превалируют прооксидантные факторы.

Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока.

Дефицит системных антиоксидантов усугубляется нарушением всасывания жирорастворимых переквратчиков свободных радикалов вследствие недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Нарушение всасывания липофильных антиоксидантов усугубляет системный оксидативный стресс, усиливает повреждение органов и тканей свободными радикалами (СР), а также способствует чрезмерному воспалительному ответу. Оксидативный стресс и, как следствие, интенсивное перекисное окисление липидов приводят к изменению мембранного состава клеток иммунной системы и нарушают их активность. СР образуются как промежуточные продукты окисления в дыхательной цепи митохондрий. Один процент всего поглощаемого кислорода утилизируется таким способом и покидает митохондрии в виде частично восстановленных СР, главным образом, в виде O_2^- . СР могут повреждать различные ткани, атакуя структурные фосфолипиды, белки, углеводы и ДНК.

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

В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств как для коррекции гипергликемии – главного виновника сосудистых осложнений, так и лечения этих и других осложнений СД.

Для адекватного терапевтического воздействия необходимо учи-

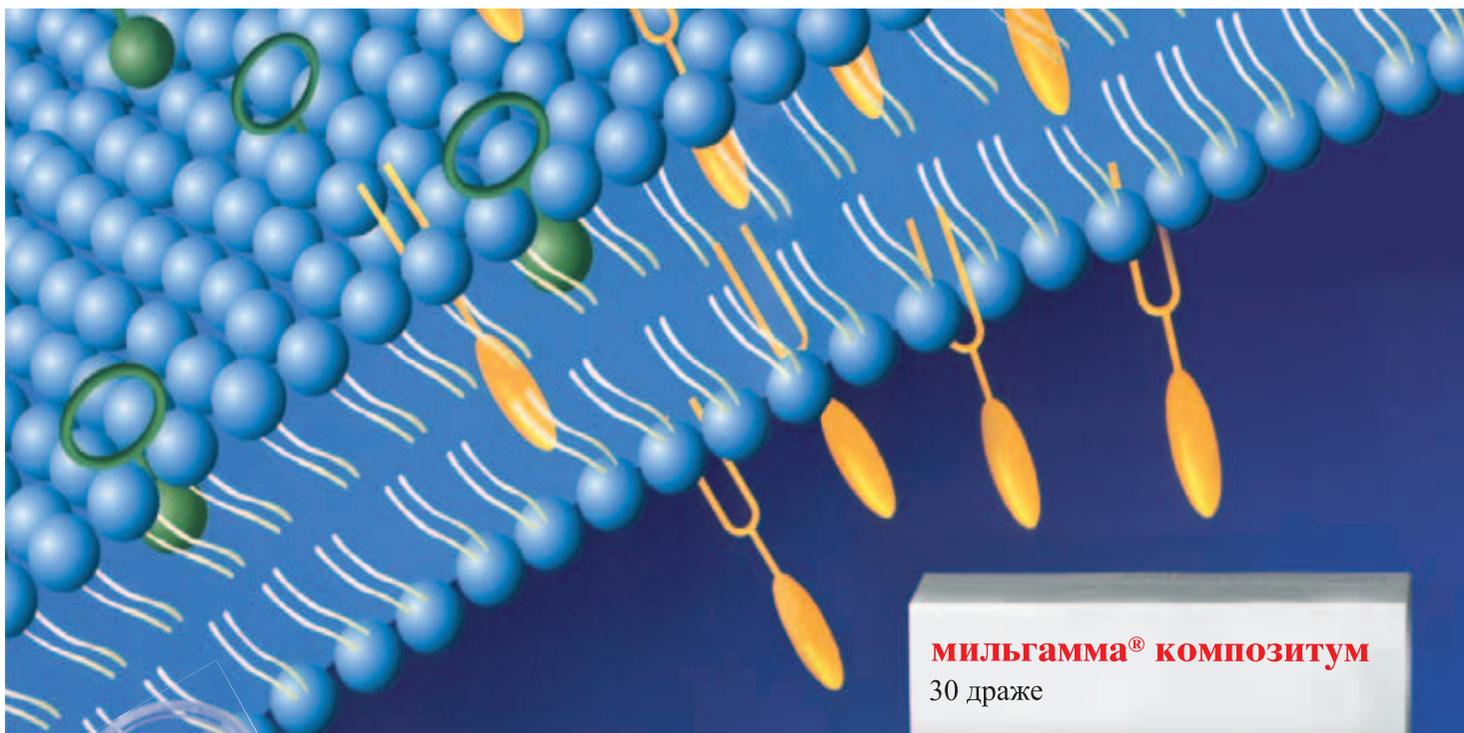


Должно быть обязательным назначение витаминов группы В (Мильгамма) больным СД в комплексной терапии и в качестве профилактического средства. Для длительной патогенетической и симптоматической терапии используется препарат Мильгамма композитум, содержащий бенфотиамин и пиридоксин, по 3 драже в день в течение 2-3 месяцев.

С самого начала...

Мильгамма® КОМПОЗИТУМ

с бенфотиамином



- Мильгамма® композитум содержит бенфотиамин, который блокирует основные молекулярные механизмы гипергликемического повреждения клеток¹⁾
- Мильгамма® композитум улучшает вибрационную и общую чувствительность, увеличивает скорость проведения по нерву^{2,3)}
- Предотвращает развитие микро- и макроангиопатии²⁾



www.woerwagpharma.ru

Литература:

1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003(3); 294-299
2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104 (1996): 311-316
3. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008 Nov; 116(10): 600-5.

тивать механизмы, в результате которых происходят подобные изменения. Наиболее доказанными механизмами, влияющими на развитие диабетической нейропатии, являются метаболические и сосудистые. В условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии – активизируется полиоловый шунт (рисунок 3). Это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии активизируется утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктаза и сорбитолдегидрогеназа). В связи с этим в нервных клетках, леммоцитах происходит накопление сорбитола, а также каскад метаболических нарушений: истощение эндогенного антиоксиданта таурина, усиление аутоокисления глюкозы и накопление кислородсодержащих СР. 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 СД. Накопление

сорбитола в клетках способствует снижению поступления миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор Na^+/K^+ -АТФазы.

Другим метаболическим нарушением в условиях гипергликемии, как было отмечено выше, является гликирование белков, в том числе нервного волокна. Гликирование – это процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкозы, фруктозы) и аминокислотной группы белковой молекулы без участия ферментов. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну. Гликирование ферментов (альдозоредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует еще большему энергетическому дефициту нервной клетки.

Наравне с метаболическими нарушениями на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров – *vasa nervorum*. Гипергликемия является причиной развития эндотелиальной дисфункции с избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), подавлением синтеза простагландина, NO (эндотелиального фактора релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. 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 СД характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламенина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ.

Первую клиническую классификацию диабетической нейропатии (ДН) предложил В.М. Прихожан (1981), описав центральную и периферическую (ПДН) ее формы, острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы. 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 мышечную слабость, онемение и боли в ногах, зябкость конечностей, парестезии. Симметрично нарушается температурная, тактильная 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 причиняет наиболее сильные страдания больным СД и трудно поддается лечению. Большую проблему для врача и пациента составляет диабетическая

В норме глюкоза является самым мощным энергетическим субстратом организма человека, и, казалось бы, чем ее больше, тем лучше, но длительная стойкая гипергликемия приводит к активации комплекса патобиохимических процессов, в результате которых структура белковых субстанций нарушается с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ). Данный процесс происходит в организме человека постоянно во всех органах и тканях. Чем длительнее и более выражена гипергликемия, тем выше количество КПГ и гликированных белков. Уровень КПГ коррелирует с процессами старения и степенью выраженности диабетических осложнений, как сосудистых, так и нейропатии.

автономная (висцеральная) нейропатия (ДАН). В 1986 г. D.J. Ewing выделил две группы расстройств вегетативной регуляции у больных СД: клинически явная и бессимптомная 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 проявляется 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 СД на фоне ДАН нарушается адреналин-опосредованная клиника гипогликемического состояния, которое характеризуется внезапным наступлением гипогликемии и более тяжелым течением.

Основным условием лечения и профилактики осложнений СД является стойкая компенсация углеводного обмена. Такое масштабное исследование, как DCCT, показало, что качество гликемического контроля является основой профилактики и лечения диабетических осложнений. Однако даже тщатель-

ный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями осложнений СД являются именно симптомы периферической нейропатии.

Сегодняшний арсенал средств для лечения диабетической нейропатии достаточно широк и имеет патогенетическую направленность. К патогенетической терапии относятся антиоксидантные препараты и метаболические средства (витамины, микроэлементы, ингибиторы альдозоредуктазы, ганглиозиды). Можно сказать, что любая терапия диабетических осложнений сопровождается назначением витаминных препаратов, среди которых основное место занимают витамины группы B, или нейротропные витамины.

Витамин B₁ (тиамин). Биологическое значение тиамин обусловлено действием его производного – тиаминдифосфата, образующегося из тиамин и АТФ при участии фермента тиаминкиназы. Тиаминдифосфат является коферментом ряда ферментов, играющих существенную роль в углеводном обмене. Недостаток тиамин в организме ведет к нарушению окисления углеводов, к нарушению зависящих от тиаминдифосфата процессов энергетического и пластического обеспечения жизненных функций, накоплению в крови и тканях недоокисленных продуктов обмена веществ. Участие тиамин в обмене веществ (нервная ткань, сосудистая стенка) определяется коферментной функцией тиаминдифосфата и той ролью, которую в метаболизме играют тиаминдифосфатзависимые ферменты. ТДФ-зависимая пируватдегидрогеназа принимает участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты с образованием ацетил-КоА и, таким образом, обеспечивается возможность полного окисления углеводов. Другой ТДФ-зависимый фермент – альфакетоглутаратдегидрогеназа участвует в процессах образования янтарной кислоты

(сукцината). Этот процесс является важным этапом цикла трикарбоновых кислот. ТДФ принимает участие в процессах окисления кетокилот. ТДФ-зависимая транскетолаза является одним из ферментов пентозофосфатного пути окисления углеводов – пентозного цикла, служащего основным источником НАДФН-Н и рибозо-5-фосфата. НАДФН-Н используется в процессах восстановления тканей, в том числе нервной.

Основным условием лечения и профилактики осложнений СД является стойкая компенсация углеводного обмена. Такое масштабное исследование, как DCCT, показало, что качество гликемического контроля является основой профилактики и лечения диабетических осложнений. Однако даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии.

В качестве средств симптоматической и патогенетической терапии в медицине применяются витамины группы B₁ (тиамин), B₆ (пиридоксин) и B₁₂ (цианкобаламин). Это водорастворимые формы витаминов, и при пероральном приеме они являются малоэффективными, так как плохо проникают в ткани организма.

МИЛЬГАММА® КОМПЗИТУМ – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПАТИИ

Мильгамма® композитум содержит уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью – бенфотиамин и пиридоксина гидрохлорид. Бенфотиамин в отличие от водорастворимых форм витамина B₁ в 10 раз быстрее накапливается в тканях, и почти 100% дозы переходит в активную форму. Достаточное количество бенфотиамин в тканях способствует активности ферментных систем и нейтрализации конечных продук-



тов гликирования. Оказывает положительное влияние на дегенеративные процессы в нервном волокне, улучшается кровоток в тканях, количество АТФ. Пиридоксин также участвует в метаболизме протеина и частично в метаболизме жиров. Оба витамина потенцируют действие друг друга.

Экспериментальные данные показали влияние бенфотиамина на проявление автономной нейропатии (20). Также в эксперименте изучалось влияние бенфотиамина на развитие ретинопатии, нефропатии и на эндотелиальную функцию. Исследовали крыс со стрептозотциновым диабетом. Бенфотиамин предотвращал пролиферацию сосудов глазного дна и значительно снижал микроальбуминурию (7). При экспериментальном аллергическом неврите одновременное использование больших доз тиамин, пиридоксин и цианкобаламина показало более позднее развитие неврологической симптоматики и менее выраженную ее форму по сравнению с контролем (8).

Данные клинических плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований подтверждают эффективность влияния бенфотиамина и пиридоксина на развитие нейропатий. 20 пациентам с диабетической нейропатией назначали бенфотиамин в дозе 320 мг, пиридоксин и цианкобаламин. Результаты терапии

оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. У пациентов уже через три недели лечения отмечалось достоверное улучшение по этим показателям по сравнению с группой контроля (11).

В другом клиническом исследовании (10) у 24 пациентов с СД 1 и 2 типа проводили лечение препаратом Мильгамма® комpositum и об эффективности судили по объективному критерию – скорости проведения нервного импульса. Первые две недели препарат назначался в дозе 320 мг, затем по 120 мг в течение следующих 10 недель. В группе лечения показатели скорости проведения импульса по нерву (*n. peroneus*) значительно улучшились, и оценка была статистически достоверной. Было также отмечено достоверное улучшение вибрационной чувствительности. Исследование продолжалось в течение одного года, больные получали поддерживающую дозу препарата Мильгамма® комpositum. Скорость проведения импульса по нерву и вибрационная чувствительность еще более улучшились.

В плацебо-контролируемом исследовании BEDIP (Benfotiamine in the treatment of Diabetic Polyneuropathy) исследовались 40 пациентов с СД 1 и 2 типа и полинейропатией. В течение 3 недель проводилось лечение бенфотиамином 400 мг

в день или плацебо. Показатели нейропатии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. Было отмечено достоверное снижение количества баллов по шкале нейропатических нарушений. Достоверных изменений показателей вибрационной чувствительности отмечено не было (12, 13).

Исследовательская группа под руководством профессора А.М. Вейна (1998) отметила улучшение функции вегетативной нервной системы (ВНС) при назначении Мильгаммы® комpositum (драже).

Таким образом, терапевтическая эффективность бенфотиамина при диабетической нейропатии может быть патогенетически обоснована. Должно быть обязательным назначение витаминов группы В (Мильгамма®) больным СД в комплексной терапии и в качестве профилактического средства. Для длительной патогенетической и симптоматической терапии желательно использовать препарат, содержащий липофильный бенфотиамин и пиридоксин – Мильгамма® комpositum, который обеспечивает усиление и пролонгацию терапевтического эффекта.

Прием Мильгаммы можно рекомендовать и при других заболеваниях, связанных с эндотелиальной дисфункцией, невритах, почечной недостаточности, атеросклерозе. 

Литература

- Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести, 2001; т. 4, №1: 35-40.
- Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 138 с.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology, 1993; V. 43: 817-830.
- DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy Ann Intern Med, 1995; V. 122, № 8: 561-568.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet, 1998; 352: 837-853.
- Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy Diabetes, 1997; V. 46, Suppl. 2: 38-42.
- Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Kupich C., Ahmed N., Thornalley P.J. High dose thiamine therapy counters dislipidaemia in streptozotocin diabetic rats. Diabetologia, 2004; 47: 2235-46
- Woelk H. Fortschritte der Medizin, 1982; 100: 1709-1714.
- Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F.A. a-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999; V. 107: 421-430.
- Stracke H., Lmdermann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996; V. 104: 311-316.
- Ledermann H., Wiede K.D.: Therapiewoche 1989; 39: 1445-1449.
- Haupt T.: 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Noordwijkerhout, 1997.
- Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-study). Int. G. Clin Pharmacol. And Therap., 2005; V.43, 2: 71-77.
- Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J.M. et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy effect on nerve function J Diab Comp., 1993; № 7, 170-178.
- Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with γ -linolenic acid Diabetes Care, 1993; V. 16: 8-15.
- Vimk A., Park T.S. Stansberry K.B. et al. Diabetic neuropathies. Diabetologia, 2000; V. 43: 957-973.
- Hounsom L., Tomlinson D. A thioctic acid-gamma-linolenic acid conjugate protects neurotrophic support in experimental diabetic neuropathy Aiiitoxidants in diabetes management NY Marcel Dekker, Inc, 2000. P. 155-167.
- Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobb D.H. et al. Effects of a-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats interaction with essential fatty acids Diabetologia, 1998; V. 41: 390-399.
- Estrada D. Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alfa-lipoic acid thioic acid. Diabetes 1996; 45: 1798-804.
- Koltai et al. Effect of benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1997; V. 100: 210-214.

Новые данные по профилактике и лечению ампутаций при СД 2 типа: обзор международной литературы по проблеме диабетической стопы

Микрососудистые осложнения диабета 2 типа – проблема, которую врач-эндокринолог должен решать ежедневно во время приема.

Новые данные международных исследований (UK Prospective Diabetes Study, ADVANCE, HOPE) говорят о том, что у пациентов с диабетом 2 типа даже строгий контроль не только уровня глюкозы, но и артериального давления не предотвращает возникновение осложнений, в том числе ампутаций¹.

Проблеме осложнений диабета 2 типа был посвящен весь номер журнала «The Lancet» (май, 2009). В передовой статье этого журнала опубликованы новые данные, полученные в субисследовании FIELD по эффективности фенофибрат в снижении количества ампутаций по причине диабета. В исследовании FIELD наблюдались 9795 пациентов с диабетом 2 типа, дизайн исследования – двойное, слепое, плацебо-контролируемое. Длительность исследования – более 5 лет.

Фенофибрат предотвращал возникновение первой ампутации на 36%.

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

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

Не смотря на многолетний опыт применения фенофибрат в клинической практике и широко известные противоатеросклеротические свойства препарата, его терапевтическое влияние на микрососудистое русло продолжают активно изучаться.

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

Терапия фенофибратом восстанавливает эндотелиальную функцию, повышает уровень адипонектина и снижает инсулинорезистентность при диабете 2 типа².

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

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

¹ www.thelancet.com. Vol 373, May 23, 2009.

² Expert Rev. Cardiovasc.Ther. 6 (10), 2008.

ТРАЙКОР 145 мг

ФЕНОФИБРАТ

**ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ
ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Всего 1 таблетка в сутки
В любое удобное время

Видимые эффекты
терапии

- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии¹
- На 47% снижает ампутации по причине диабета¹
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза²



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

 SOLVAY PHARMA

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

Диабетическая нейропатия: особенности клинического течения, современные возможности терапии

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

Диагноз диабетической нейропатии может быть установлен на основании тщательного обследования пациента. Отсутствие симптомов нейропатии не является основанием исключения диагноза, в то же время диагноз диабетической нейропатии не может быть выставлен на основании наличия одного-единственного симптома или признака.

Согласно современным рекомендациям, минимум два неврологических нарушения (симптомы, признаки, изменение скорости распространения возбуждения по нервному волокну, сдвиги по данным количественных сенсорных или автономных тестов) могут служить основанием для постановки диагноза.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В настоящее время предложены несколько классификаций, базирующихся на этиологической, патогенетической или клинической

характеристиках всего спектра различных синдромов, ассоциированных с поражением периферической нервной системы при сахарном диабете. Один из вариантов современных классификаций диабетической нейропатии, наиболее полно отражающий разнообразие клинических проявлений, представлен в таблице 1. Наиболее частой формой является хроническая сенсомоторная нейропатия. Проявлениями данной формы поражения являются положительные неврологические симптомы, возникающие или усиливающиеся в ночное время суток или в состоянии покоя. «Отрицательная симптоматика» (онемение или утрата устойчивости при ходьбе) присуща тяжелым стадиям нейропатии. Снижение проприоцептивной чувствительности и сенсорной иннервации мышц стопы в сочетании с повторяющейся малой травматизацией лежат в основе формирования нейростеоартропатии (стопа Шарко). Проявлением тяжелой стадии сенсомоторной нейропатии является характерная деформация стопы (*pes cavus*) и

пальцев, которой часто сопутствует выраженное ограничение подвижности суставов стопы.

Острая сенсорная нейропатия характеризуется выраженной сенсорной симптоматикой (гиперестезия, дизестезия, аллодиния). При этом могут оставаться сохранными различные виды чувствительности и рефлексы. Болевая симптоматика отличается достаточной выраженностью, может сочетаться со значительной потерей массы тела пациента и развитием депрессивных расстройств. Чаще всего острая сенсорная нейропатия развивается при резком изменении показателей гликемии как в сторону их ухудшения (состояние кетоацидоза), так и при быстром улучшении гликемического контроля в ответ на назначение сахароснижающей терапии инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами (инсулиновые невриты). Патогенетической основой в данном случае является формирование артерио-венозных шунтов и образование новых сосудов в системе интраневрального кровотока, что обуславливает состояние хронической ишемии нерва.

Гипергликемическая нейропатия: быстро обратимые неврологические нарушения, включая умеренно выраженную сенсорную симптоматику и нарушение скорости распространения возбуждения по нервным волокнам, имеет место у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом, пациентов с транзитным ухудшением состояния гликемического контроля. Нор-

Таблица 1. Классификация диабетической нейропатии

Генерализованные симметричные полинейропатии	Сенсомоторная (хроническая)
	Сенсорная (острая)
	Гипергликемическая нейропатия
Автономная нейропатия	
Фокальные и мультифокальные нейропатии	Краниальные
	Пояснично-грудная радикулонейропатия
	Фокальные тоннельные нейропатии
	Проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)
	Хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия (<i>Chronic inflammatory demyelinating neuropathy – IDP</i>)

Таблица 2. Клинические проявления и симптоматика различных форм диабетической автономной нейропатии

Система	Проявления	Симптомы
Сердечно-сосудистая	Ортостатическая гипотензия Нарушение толерантности к физической нагрузке	Головокружение, обморочные состояния
Желудочно-кишечная	Снижение перистальтики Усиление перистальтики	Дисфагия, тошнота, рвота, запоры Диарея, ночное недержание стула
Мочеполовая	Дисфункция мочевого пузыря Нарушения сексуальной сферы	Никтурия, остаточная моча в мочевом пузыре Эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция Сухость влагалища
Потоотделения	Нарушение потоотделения	Ангидроз, потоотделение во время приема пищи
Регуляции сужения зрачка	Нарушение зрения	Нарушение адаптации к свету
Автономная афферентная	Снижение висцеральной чувствительности	Немая ишемия миокарда

мализация показателей гликемии способствует облегчению тяжести неврологической симптоматики и улучшению состояния больных.

Автономная нейропатия. Проявления диабетической автономной нейропатии встречаются достаточно часто, наиболее тяжелые из них определяют высокий уровень заболеваемости и летальности среди больных сахарным диабетом. Наиболее частые и характерные формы автономной нейропатии представлены в таблице 2.

Согласно тяжести проявлений диабетической нейропатии различают несколько стадий (таблица 3).

ФОКАЛЬНЫЕ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Тоннельные нейропатии возникают чаще всего у лиц с сахарным диабетом 2 типа в пожилом и преклонном возрасте. Наиболее частой формой является тоннельная нейропатия запястного канала, вследствие сдавления срединного нерва поперечной связкой запястья. Нейрофизиологические признаки выявляются у 20-30% больных, в то время как симптоматика имеет место лишь у 5,8%. Болевые ощущения в виде парестезии и дизестезии пальцев могут усиливаться по мере прогрессирования, иррадиировать в предплечье и плечо, болевые ощущения усиливаются в ночное время. Во избежание прогрессирующей демиелинизации нервного волокна проводятся инъекции глюкокортикоидов в область запястного канала, в ряде случаев осуществляется хирургическая де-

Таблица 3. Стадии диабетической нейропатии

Стадия	Описание
N0	Нет объективных признаков нейропатии
N1	Бессимптомная нейропатия N1a – нет симптоматики, но есть нарушения по данным неврологических тестов* N1b – есть нарушения по данным неврологических тестов и изменения, выявляемые в ходе неврологического обследования
N2	Симптоматическая нейропатия N2a – симптоматика + положительные тесты N2b – N2a + значительное нарушение функции сгибателей голени
N3	Стадия осложнений полинейропатии**

* количественные чувствительные или автономные тесты, нейромииография
** высокий риск образования язвенных дефектов, нейроостеоартропатия, нетравматические ампутации

компрессия путем перерезки поперечной связки запястья. Данное лечение в значительной степени облегчает болевую симптоматику, однако не всегда предотвращает дальнейшую атрофию мышц кисти и утрату чувствительности. Тоннельная нейропатия локтевого нерва развивается у 2,1% больных, сопровождается болевыми ощущениями и парестезией 1 и 4 пальцев руки, сочетается с атрофией мышц кисти в области *hypothenar*. Предпочтительной является консервативная терапия глюкокортикоидами. Хирургические методы лечения применяются редко ввиду их малой эффективности.

Краниальные нейропатии встречаются крайне редко (0,05%), в основном у лиц старческого возраста и у пациентов с большой длительностью заболевания.

Диабетическая амиотрофия встречается у лиц с сахарным диабетом 2 типа в возрастной группе 50-60 лет. Определяющим в клинической картине является тяжелая болевая симптоматика, носящая одно- или двухсторонний характер, сопровождаемая атрофией мышц

бедр. При нейрофизиологическом обследовании выявляются изменения амплитуды М-ответа, снижение скорости проведения по n. quadriceps. Исследованиями последних лет показано, что у больных с диабетической амиотрофией имеет место окклюзия эпинеуральных кровеносных сосудов, с развитием некротизирующего васкулита, инфильтрацией нерва клетками воспаления и гемосидерином. Основным методом лечения диабетической амиотрофии является иммуносупрессивная терапия с использованием внутривенных инфузий высоких доз кортикостероидов или иммуноглобулина.

Диабетическая радикулонейропатия поражает лиц с сахарным диабетом среднего и пожилого возраста. Боли носят опоясывающий характер, локализуются на уровне грудной клетки и/или брюшной стенки. Клиническое обследование больного выявляет гетерогенность неврологических проявлений от отсутствия признаков до нарушенной чувствительности и гипералгезии. Улучшение гликемического контроля может способствовать

Таблица 4. Нейропатическая симптоматика

«Активная» (положительная) симптоматика	«Пассивная» (отрицательная) симптоматика
Жжение	Одеревенелость
Кинжальные боли	«Омертвление»
Прострелы, «удары током»	Онемение
Покалывание	Покалывание
Пощипывание	Пощипывание
Гипералгезии	Неустойчивость при ходьбе
Аллодинии	

разрешению клинической симптоматики. В ряде случаев возникает необходимость назначения иммуносупрессивной терапии.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

Подозрение на хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП) может возникнуть при быстро прогрессирующем характере развития полинейропатии. Сегодня четких дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отличить диабетическую полинейропатию от ХВДП нет. Лечебное воздействие заключается в длительной иммуномодулирующей терапии с использованием кортикостероидов, азатиоприна, плазмафереза и внутривенных вливаниях иммуноглобулина. Активная тактика ведения данной категории больных позволяет улучшить проявления неврологического дефицита и замедлить прогрессирующее ухудшение электрофизиологических параметров.

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Нейропатические симптомы

Симптомы диабетической нейропатии могут быть оценены с использованием специальных опросников или шкал, таких как шкала неврологических симптомов, общая шка-

ла симптомов, Мичиганская шкала неврологических симптомов и т.д. Типичные нейропатические симптомы представлены в таблице 4.

Многие пациенты имеют как положительную, так и отрицательную симптоматику.

Признаки нейропатии, выявляемые при обследовании больного

Неврологическое обследование пациентов включает оценку различных видов чувствительности (болевой, тактильной, вибрационной, чувства давления, холодовой, тепловой, проприоцепции), а также ахиллового и коленного рефлексов (таблица 5).

Важно отметить, что с учетом большой вероятности изолированного поражения отдельных нервных волокон, ответственных за определенные виды чувствительности, осмотр пациента должен включать оценку всех вышеперечисленных видов чувствительности.

Использование комбинированной шкалы различных видов чувствительности и рефлексов позволяет получить количественное выражение состояния периферической нервной системы и оценить степень развития неврологического дефицита. Наиболее широко используется шкала неврологических расстройств (таблица 6).

Количественная оценка чувствительности позволяет контролировать интенсивность подачи стимула и получить значение порога

болевой, температурной и вибрационной чувствительности в параметрических единицах. Сравнение полученных значений с нормативными показателями позволяет количественно оценить состояние различных видов чувствительности на субклинических стадиях диабетической нейропатии. Несмотря на определенные ограничения, данная методика стала широко применяться в исследовательских целях для ранней диагностики диабетической нейропатии.

Нейромиография

Исследование периферической нервной системы с помощью нейромиографии осуществляется с целью получения наиболее объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон. Показано, что скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервным волокнам у больных сахарным диабетом снижается приблизительно на 0,5 м/с/год. В исследовании DCCT за 5-летний период наблюдения снижение СРВ по икроножному нерву составило 2,8 м/с, по малоберцовому нерву – 2,7 м/с. В то же время было продемонстрировано, что в группе интенсивного наблюдения лишь у 16,5% больных отмечалось значительное ухудшение показателей СРВ, в то время как в группе традиционного лечения – у 40,2%. Регрессионный анализ показал, что изменение уровня гликированного гемоглобина на 1% ассоциируется с отклонением СРВ на 1,3 м/с.

Биопсия икроножного нерва проводится для диагностики атипичных форм нейропатии, а также в ряде клинических исследований, где оценивается эффективность патогенетической терапии нейропатии. Из-за инвазивности процедуры, а также отсутствия информации о состоянии мелких немиели-

Таблица 5. Неврологические тесты для диагностики периферической нейропатии

Вид чувствительности	Инструмент	Методика использования
Болевая	Игла	Ощущает ли пациент боль. Если нет, чувствует ли прикосновение
Тактильная	Ватные палочки, вата	Прикосновение к поверхности кожи в области тыла стопы, голени.
Чувство давления	Монофиламент*	Давление монофиламентом на область подошвы стоп
Вибрационная	Камертон 128 Гц (градуированный 0/8)	Тыльная поверхность большого пальца стопы, лодыжки, голень

* отсутствие чувствительности при использовании монофиламента весом 10 г (5,07) свидетельствует о высоком риске развития синдрома диабетической стопы (чувствительность методики 85-100%)



Симбалта®
дулоксетин

больше, чем просто лечение



Симбалта® обеспечивает значительное ослабление боли при болевой форме диабетической нейропатии

Двойной механизм действия

- Селективное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина¹

Широкий спектр клинической эффективности

- Быстрое и значительное снижение выраженности боли^{2,3,4}
- Высокая эффективность у большинства пациентов
- Повышение активности, уровня социальной адаптации и восстановление способности наслаждаться жизнью

Удобство применения

- Однократный суточный прием⁵

Ссылки:

1. Wang GK, et al. Pain. 2004;110(1-2):166-174. 2. Goldstein DJ, et al. Pain. 2005;116:109-118. 3. Raskin J, et al. Pain Med. 2005;6:346-356. 4. Poster: Farrar J, et al. Presented at: 25th American Pain Society (APS) Annual Meeting; San Antonio, TX; May 3-6, 2006. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата



Полную информацию о препарате Вы также можете получить в представительствах компаний "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ" и "Эли Лилли Восток С. А.":
123317, Москва, Краснопресненская набережная, 18
тел.: (495) 258 5001, факс: (495) 258 5005

CNS PM 616 18 09 08

Таблица 6. Шкала неврологических расстройств NDS (Neuropathy Disability Score)

	Баллы	Правая стопа	Левая стопа
Порог вибрационной чувствительности (проводится камертоном на кончике 1 пальца)	Норма = 0 Нарушен = 1		
Температурная чувствительность пробирики с холодной / теплой водой	Норма = 0 Нарушена = 1		
Болевая чувствительность Прикосновение острым и тупым концом иглы	Норма = 0 Нарушена = 1		
Ахиллов рефлекс	Есть = 0 Снижен = 1 Отсутствует = 2		
	Сумма баллов от 0 до 10		

Таблица 7. Препараты, используемые для симптоматического лечения нейропатических болей при диабетической полинейропатии

Класс препарата	Название	Суточная доза в мг	Выраженность побочных эффектов
Трициклические антидепрессанты	амитриптилин	25-150	++++
	имипрамин	25-150	++++
Ингибиторы обратного захвата серотонина / норадреналина	дулоксетин	60-120	++
	венлафаксин	75-150	+++
Противосудорожные препараты	габапентин	1800-3600	++
	ламотриджин	200-400	++
	карбамазепин	до 800	+++
	прегабалин	300-600	++
Антиаритмики	мексилетин	До 450	+++
Опиоиды	трамадол	50-400	+++

низированных нервных волокон, использование биопсии икроножного нерва в качестве диагностического теста ограничено.

Биопсия кожи позволяет получить морфологическую картину, количественно отражающую состояние иннервации кожи мелкими нервными волокнами. Показано, что данная методика имеет высокую чувствительность, поскольку изменения выявляются даже у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, у лиц без призна-

ков поражений нервной системы по данным нейромиографии или количественных методов оценки чувствительности. Биопсия кожи может использоваться для оценки влияния патогенетически направленной медикаментозной терапии, дает возможность предсказать дальнейшее прогрессирование нейропатии. Однако по-прежнему остается актуальным вопрос об инвазивности, что также ограничивает широкое использование данного диагностического метода.

Конфокальная микроскопия – относительно новая методика оценки состояния периферических мелких немиелинизированных нервных волокон представляет собой полностью неинвазивный метод, имеющий высокий уровень корреляции с морфометрическим методом при биопсии кожи и состоянием периферической нервной системы нижних конечностей. При конфокальной микроскопии определяют плотность, длину и степень извитости нервных волокон. Основным преимуществом данной методики является возможность раннего выявления изменений периферического нервного волокна. Таким образом, оценку состояния нервных волокон роговицы с использованием конфокальной микроскопии можно рассматривать как наиболее информативный неинвазивный метод, рекомендуемый для применения в клинических исследованиях.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом лечения и профилактики диабетической полинейропатии является достижение и поддержание оптимального (HbA1c < 6,5%) гликемического контроля на протяжении 5-10 летнего периода наблюдения (DCCT, SDIS, Oslo Study, Kumamoto Study). В то же время в реальной клинической практике идеальная компенсация углеводного обмена, поддерживаемая в течение длительного периода времени, осуществима лишь у небольшого числа пациентов. Следует также учитывать прогрессирующий характер заболевания, что определяет неуклонный рост числа случаев развития хронических осложнений с увеличением длительности диабета. Следовательно, возможность использования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии, является крайне актуальной.

Ингибиторы альдозоредуктазы. Первые клинические исследования по оценке эффективности этой группы препаратов стали про-

Ряд рандомизированных исследований подтвердили эффективность использования дулоксетина для лечения нейропатической боли. Одним из первых было исследование Goldstein et al., где была показана сравнительная эффективность дулоксетина в дозе 60 и 120 мг в сутки по сравнению с плацебо. В данном исследовании была также продемонстрирована относительно хорошая переносимость препарата, отмена лечения по причине развития нежелательных явлений имела место лишь у 20% пациентов, что для данного класса препаратов является хорошим показателем.

водиться 25 лет назад. Однако сегодня единственный препарат этой группы – эпалрестат – разрешен для клинического применения только в Японии. Большинство клинических испытаний по ряду причин не подтвердили значимого эффекта в отношении улучшения или профилактики развития диабетической нейропатии. Многие из предложенных субстанций обладали высокой гепатотоксичностью, что ограничивало их длительное применение в клинической практике.

Антиоксиданты. Роль окислительного стресса в патогенезе развития диабетической нейропатии не вызывает сомнений. Исследования по оценке эффективности наиболее действенного антиоксиданта – альфа-липоевой кислоты – показали потенциальные возможности препаратов данной группы. Исследованиями ALADIN и SYDNEY показано, что применение внутривенных вливаний 600 мг альфа-липоевой кислоты в течение 3 недель сопровождается значительным улучшением неврологической симптоматики у больных с болевой формой диабетической полинейропатии. В настоящее время подходят к завершению два крупных многоцентровых исследования в Европе и странах Северной Америки по оценке эффективности альфа-липоевой кислоты при лечении диабетической нейропатии. В Российской Федерации сегодня зарегистрированы и широко применяются в клинической практике 4 препарата из этой группы (Тиоктацид, Берлитион, Тиогаμμα, Эспа-липон). Препараты доступны как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Важно отметить, что стандартным курсом лечения является инфузионное введение препарата в дозе 600 мг в сутки в/в капельно на 150,0 0,9% раствора NaCl в течение 3 недель (с перерывами в выходные дни) с последующим пероральным приемом препарата в течение 2-3 месяцев по 600 мг в сутки. Учитывая особенности всасывания таблетированных форм альфа-липоевой кислоты в кишечнике и его фармакокинетических особен-

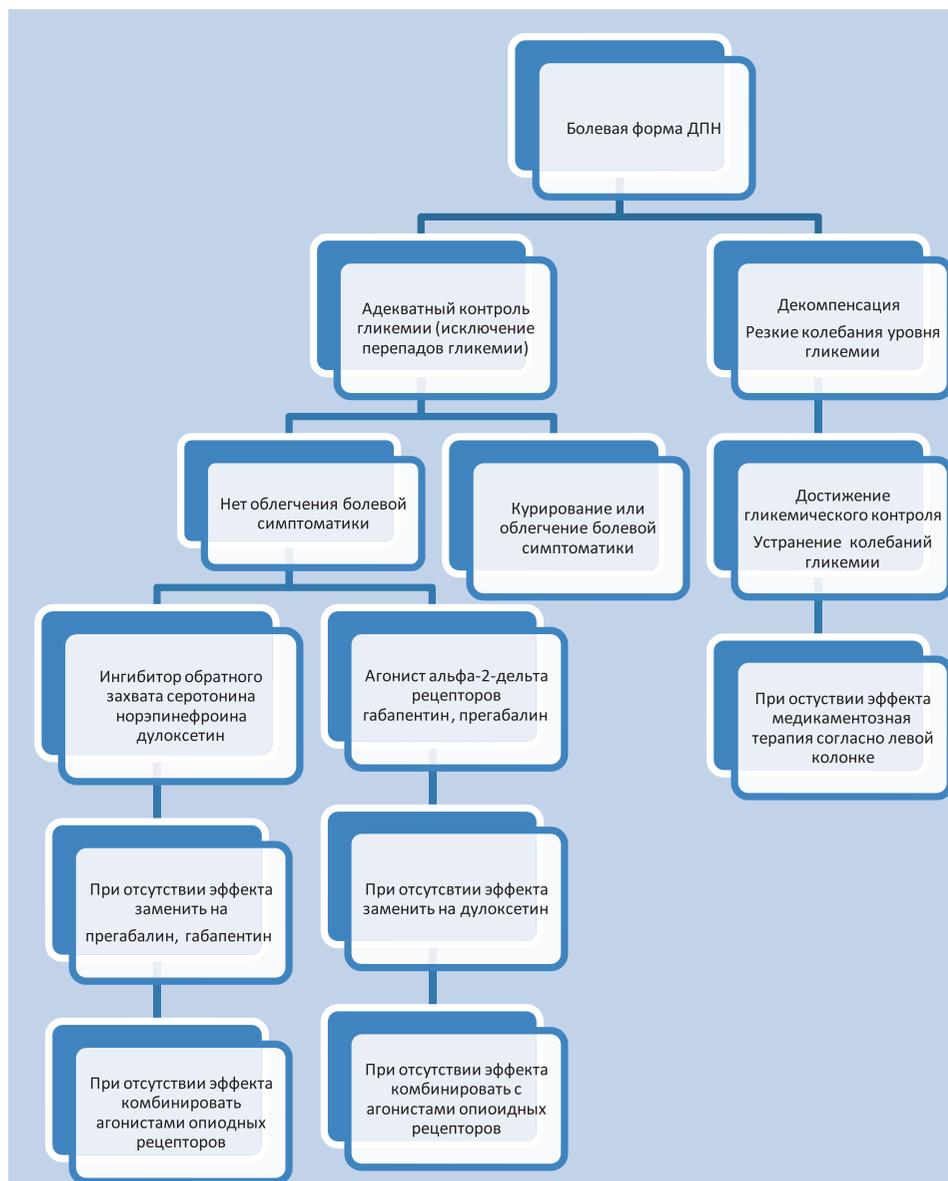


Рисунок 1. Алгоритм лечения болевой формы диабетической нейропатии

ностей, прием таблеток рекомендуется осуществлять не менее чем за 30 минут до приема пищи.

Ингибиторы протеинкиназы С (PKC). Внутриклеточная гипергликемия повышает уровень диацилглицерола, который в свою очередь активирует образование PKC, что в свою очередь приводит к нарушению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Данные предварительных исследований по при-

менению ингибитора изоформы PKC-β оказали положительное влияние на функциональное состояние периферической нервной системы. Многоцентровые исследования по препарату будут завершены в 2009 году.

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В ряде случаев, при наличии выраженной болевой симптоматики

возникает необходимость назначения симптоматической терапии. Основные группы препаратов, их названия, суточные дозы и вероятность развития побочных эффектов указаны в таблице 7. Все препараты симптоматического действия влияют на те или иные патогенетические механизмы формирования хронического болевого синдрома, обладают дозозависимым эффектом и во избежание рецидивов боли назначаются в течение длительного периода времени.

Важнейшим условием уменьшения неврологической симптоматики является устранение резких колебаний гликемии. Вместе с этим, большое число пациентов для уменьшения интенсивности болевых ощущений нуждаются в фармакологическом лечении. Одними из первых, еще более 20 лет назад, для купирования болевой неврологической симптоматики стали использоваться трициклические антидепрессанты. Однако достаточно высокая эффективность препаратов этой группы сопровождалась частым развитием нежелательных явлений. В связи с этим особое внимание в последующем было уделено селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадренина: дулоксетину и венлафаксину. Дулоксетин (Симбалта) обладает более выраженной способностью ингибирования обратного захвата по сравнению с венлафаксином и лучшим профилем безопасности, что позволяет говорить о нем как препарате первой линии в выборе терапии, направленной на устранение нейропатической боли внутри данного класса (рисунок 1).

Ряд рандомизированных исследований подтвердили эффективность использования дулоксетина для лечения нейропатической боли. Одним из первых было исследование Goldstein et al., где была показана сравнительная эффективность дулоксетина в дозе 60 и 120 мг в сутки по сравнению с плацебо. В данном исследовании была также продемонстрирована относительно хорошая переносимость препарата, отмена лечения по причине развития нежелательных явлений имела место лишь у 20% пациентов, что для данного класса препаратов является хорошим показателем (13). Эти данные получили подтверждение в ряде других исследований по долгосрочной оценке клинической эффективности и безопасности препарата. Особое внимание при лечении сопутствующих осложнений сахарного диабета уделяется влиянию медикаментозной терапии на состояние контроля гликемии. Длительный прием дулоксетина сопровождается небольшим увеличением гликемии натощак, а также нарастанием уровня гликированного гемоглобина на 0,4%, однако данные изменения гликемии никоим образом не отражались на эффективности антиангиального эффекта препарата (14). Работой с пациентами, направленной на обсуждение вопросов питания и коррекции сахароснижающей терапии, можно не только избежать вышеизложенного явления, но и получить хороший эффект в отношении снижения веса и соответствующего улучшения гликемического контроля.

При недостаточной эффективности монотерапии возможна комби-

нированная терапия препаратами различных групп. Адекватной терапией считается при уменьшении болевой симптоматики более чем на 50% от исходной интенсивности.

СТАДИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Наиболее опасным осложнением диабетической дистальной полинейропатии является синдром диабетической стопы. Роль нейропатии как этиопатогенетического фактора развития язвенных дефектов стоп и остеоартропатии (Стопа Шарко) подтверждена многочисленными исследованиями. Вместе с этим, показано, что образование язвенного дефекта у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом не происходит спонтанно, а является результатом воздействия внешних и/или внутренних факторов на нейропатическую стопу. К внешним факторам относятся тесная обувь, механические и термические внешние воздействия. Внутренние факторы во многом обусловлены повышенным подошвенным давлением, образованием участков омозолепестей, формированием деформации пальцев и стопы в целом. Специальные программы обучения, активного наблюдения больных группы высокого риска развития язвенных дефектов, специализированная подиатрическая помощь и терапевтическая, ортопедическая обувь существенно уменьшают частоту язвенных дефектов и ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом. 

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет, руководство для врачей, Изд-во «Универсум Паблшинг», 2003, 269-278.
2. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. Изд-во «Практическая Медицина» 2005, 48-57.
3. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение диабетической полинейропатии. Врач, 2000, 23-29.
4. Thomas P.K. Classification of the diabetic neuropathies. Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries F.A., Low P.A., Ziegler D. Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 175-177.
5. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries F.A., Low P.A., Ziegler D. Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 170-175.
6. Said G. Different patterns of neuropathies in diabetic patients. Diabetic Neuropathy. Boulton AJM, Ed. Cologne, Aventis, Academy Press, 2001, p. 16-41.
7. Mendell J.R., Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. N Engl J Med 248: 1243-1255, 2003.
8. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies. Diabetologia 43: 957-973, 2000.
9. Jude E.B., Boulton A.J.M. End-stage complications of diabetic neuropathy. Diabetes Rev 7: 395-410, 1999.
10. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Int Med 122: 561-568, 1995.
11. Boulton A.J.M., Rayaz Malik, Arezzo J.C.A., Sosenko J.M. Diabetic Somatic Neuropathies. Diabetes Care, 27: 1458-1486, 2004.
12. Litchy W., Dyck P.J., Tesfaye S., Zhang D. DPN assessed by neurological examination and composite scores is improved with LY333531 treatment. Diabetes 45 (Suppl. 2): S197, 2002.
13. Goldstein D., Detke M. Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 108-118.
14. Hardy T., Sachson R., Shen S. et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycaemic control? Diabetes Care 2007; 12: 123-132.

Календарь мероприятий на II полугодие 2009 года

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

9 СЕНТЯБРЯ

Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике и лечению

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

23 СЕНТЯБРЯ

Гастроэнтерология

Руководители: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УД Президента РФ,
заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

21 ОКТЯБРЯ

Офтальмология

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

11 НОЯБРЯ

Эндокринология

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

18 НОЯБРЯ

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

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

25 НОЯБРЯ

Дерматология

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

2 ДЕКАБРЯ

Нарушение системы гемостаза в практике акушера-гинеколога

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

9 ДЕКАБРЯ

Хирургия, анестезиология, реаниматология

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

23 ДЕКАБРЯ

Кардиология (Школа ВНОК)

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

Кератопротектор Систейн®

В комплексной медикаментозной терапии эндокринной офтальмопатии

С.В. СААКЯН,
О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА

Московский НИИ глазных
болезней им. Гельмгольца

Поражение органа зрения при заболевании щитовидной железы у нас в стране принято называть эндокринной офтальмопатией (ЭО). Глаз и орбиту считают органом-мишенью при тиреопатиях. ЭО находится на стыке двух клинических разделов медицины: эндокринологии и офтальмологии, а лечение больных должно осуществляться врачами двух специальностей – эндокринологами и офтальмологами (2, 11, 13, 14, 16, 17). С точки зрения клинициста для решения вопроса о сроках, методе лечения важно определить не только форму и симптомы поражения орбиты, но степень активности патологического процесса.

Вместе с тем нужно четко понимать разницу между тяжестью и активностью ЭО. Активная ЭО соответствует стадии, в которую она манифестирует или утяжеляется, и у пациента происходит прогрессивное ухудшение имеющихся проявлений ЭО. В противоположность этому, при неактивной ЭО, процесс остается стабильным, несмотря на то, что пациент продолжает предъявлять серьезные жалобы. Следует помнить, что ЭО может сопровождать оптическая нейропатия, вторичная гипертензия и/или поражение роговицы (от симптомов синдрома «сухого глаза» до язвы роговицы).

В настоящее время медикаментозное лечение ЭО включает глюкокортикоидную терапию (ГКТ), лучевую терапию, эфферентные методы лечения, иммуносупрессивную терапию, аналоги соматостатина,

иммуноглобулины, хирургическое лечение (экстренная и реабилитационная хирургия), а также длительное назначение кератопротекторов. Применяют вышеперечисленные методы как самостоятельно, так и их комбинации.

Материал и методы: проанализированы отдаленные результаты медикаментозной терапии ЭО 254 больных (506 глаз, у двух больных – *monoculus*) с разными стадиями развития патологического процесса: стадия компенсации – 96 глаз (острота зрения – 1,0), субкомпенсации – 215 глаз (острота зрения – от 0,8 до 1,0) и декомпенсации – 195 глаз (острота зрения – 0-0,7). Стадию компенсации оценивали для каждого глаза и орбиты отдельно по предложенной у нас в стране балльной оценке тяжести процесса (А.Ф. Бровкина, 2004). Больные получали базисное лечение в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» с 2002 по 2005 гг. Подавляющее количество составили женщины (Ж:М = 3,07:1) в возрасте от 13 до 75 лет (средний – 45,7 лет). Степень экзофтальма составил 14-37 мм. Наряду с общепринятыми офтальмологическими методами, всем пациентам проводили компьютерную периметрию (КП), компьютерную томографию (КТ) и другие методы обследования (по показаниям) в динамике.

Для оценки слезопродукции мы использовали пробы Ширмера (суммарная слезопродукция) и Джонса (основная слезопродукция), а эффективность местного лечения оценивали на основании динамики субъ-

ективных и объективных симптомов пациентов и результатов функциональных проб (пробы Ширмера и Джонса). Эти диагностические тесты достаточно чувствительны, просты в исполнении и могут быть выполнены любым офтальмологом.

В анамнезе 76 больным была рекомендована субтотальная резекция щитовидной железы (ЩЖ) и/или радиойодтерапия, из них – 32 больным гормонозаместительная терапия была назначена только через 2-12 мес. после операции, в девяти случаях – до обращения к офтальмологу гормонозаместительное лечение не проводили вообще. Наиболее тяжелые формы течения ЭО наблюдали на фоне первичного или послеоперационного гипотиреоза (42,3% больных). Чаще встречалось одновременное поражение обеих орбит (61,2%). При метакронном варианте интервал между поражением орбит составил 4-36 месяцев и напрямую связан с рецидивом заболевания ЩЖ.

Практически у всех пациентов основными жалобами были слезотечение, чувство инородного тела, засоренности, чувство дискомфорта и др., которые усиливались в течение суток. Характерны жжение и резь в глазу, особенно при воздействии ветра, дыма, кондиционированного воздуха и других подобных раздражителей, при использовании тепловентиляторов (симптомы синдрома «сухого глаза»). При этом в клинической картине обращало на себя внимание полное смыкание глазной щели в 453 глазах, вместе с тем, практически в половине наблюдений (204 глаза – 40,6%) мы

отметили наличие разной степени поверхностных дефектов в нижних отделах роговицы, которые окрашивались флюоресцеином. Наличие десквамации эпителия роговицы можно объяснить механической травмой роговицы при вытирании слезы или неполным смыканием глазной щели во время сна.

Отдаленные результаты комплексной медикаментозной терапии удалось проследить у 236 больных (срок наблюдения составил от 8 до 60 мес., в среднем – 27,5 мес.). Эффективность проведенного лечения оценивали по анализу данных, полученных при детальном офтальмологическом обследовании, включавшем визометрию, тонометрию, КП и КТ-исследование и результатам диагностических проб Ширмера и Джонса.

Больным наряду с ГКТ (пульс-терапия метипредом, интермиттирующая схема, локальная терапия), различными методами (внутривенное введение, пероральный прием дексаметазона или метипреда, ретробульбарное или парорбитальное введение препаратов) и режимами введения глюкокортикоидных препаратов проводили симптоматическое лечение, включающее метаболическую, сосудорасширяющую терапию, витаминотерапию, дегидратацию, физиотерапию и местную терапию кератопротекторами в зависимости от степени тяжести поражения роговицы.

Результаты и их обсуждение. Лечение ЭО следует начинать с терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию функции ЩЖ. При определении плана лечения больного ЭО необходимо уточнить не только форму заболевания (липогенная, мышечная или смешанная), но степень активности заболевания. Wiersinga W.M. предлагает следующий алгоритм лечения ЭО в зависимости от стадии активности:

- при активной стадии – ГКТ (при наличии оптической нейропатии) – лучевая терапия, ургентная декомпрессия орбит (при прогрессирующем снижении зрения);
- при неактивной стадии – реабилитационная хирургия (декомпрессия орбит, реконструктивные операции на мышцах глаза);
- независимо от активности ЭО необходимо поддерживать эутиреоз и длительно использовать кератопротекторы.

ГКТ в лечении ЭО используют с середины прошлого века, назначая препараты как местно, так и системно (7). ГКТ при лечении ЭО эффективна в связи со своим мощным противовоспалительным, противоотечным и иммуносупрессивным действием, включая их действие на Т- и В-лимфоциты. ГКТ – терапевтический фундамент при лечении ЭО – наиболее эффективна в активной стадии заболевания, при оптической нейропатии или дисфункции экстраокулярных мышц (при отсутствии фибротических изменений) (9). Являясь препаратами выбора более чем у 50% больных с ЭО, глюкокортикоиды в комбинации с лучевой терапией или декомпрессионными операциями повышают эффективность лечения до 70% (3, 4, 9, 10, 15, 25).

Местное введение ГКТ можно рассматривать у больных с активной ЭО при противопоказаниях к системной КС-терапии и при неактивной стадии ЭО, осложненной наличием латентной стадии оптической нейропатии. Эффективность местного введения ГКТ менее удовлетворительна и составляет не более 25% (9). Другим признанным мето-

СИСТЕЙН®



Подробности на сайте
www.systane.ru

КАПЛЯ КОМФОРТА ДЛЯ ВАШИХ ГЛАЗ

- снимает проявления синдрома «сухого глаза»
- обладает уникальной способностью превращаться из жидкости в гель после закапывания
- не вызывает затуманивания зрения
- обеспечивает длительный комфорт в течение дня

Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией по применению офтальмологического средства СИСТЕЙН® Рег. уд-е ФС №2006/2778 от 28.12.2006

дом ГКТ является пероральный прием. По мнению некоторых авторов, этот метод лечения эффективен только при незначительных изменениях в тканях орбиты и при наличии оптической нейропатии. Однако такой вид ГКТ приводит к незначительному уменьшению экзофтальма, возможен рецидив заболевания не только когда окончен курс лечения, но и при снижении доз препарата (9, 25).

В литературе отмечено, что наилучшие результаты при лечении ЭО, особенно при наличии оптической нейропатии, показал метод внутривенного введения ГКТ – пульс-терапия (9, 25). Внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов более предпочтительно, чем пероральное применение, результат лечения лучше, с минимальным количеством побочных эффектов (6, 10, 21, 25). Кроме того, системное введение глюкокортикоидов показало свою высокую результативность при оптической нейропатии (21).

Эффективность лучевой терапии обусловлена высокой радиочувствительностью лимфоцитов (9, 12, 23). Ранее применяли дистанционную рентгенотерапию, эффективность которой составляет 60% (21). В последние десятилетия у нас в стране применяют дистанционную гамма-терапию, а за рубежом – супервольтажный линейный ускоритель (5, 12). Суммарная очаговая доза составляет 20 Гр (7-9, 12, 18). Это безопасная и эффективная доза при лечении прогрессирующей ЭО (8, 13, 21).

Многие авторы указывают, что в активную стадию ЭО наиболее эффективно сочетание ГКТ и лучевой терапии (8, 12, 13, 19). Комбинация двух методов лечения позволяет достичь быстрой регрессии клинических симптомов и характеризуется стойкой ремиссией. Проведение лучевой терапии может способствовать улучшению подвижности глаз, но только если облучение проведено в течение активной стадии заболевания. При фиброзных изменениях глазодвигательных мышц лучевая терапия оказывается неэффективной. Величина экзофтальма на фоне лучевой терапии уменьшается, но не более чем на 1-2 мм (12, 13). Эффективность дистанционной гамма-терапии составляет 60%-96% (9, 22).

Наиболее эффективно сочетание ГКТ с лучевой терапией (7, 9, 12, 19, 21), что позволяет уменьшить суммарную дозу глюкокортикоидных препаратов и предотвратить проведение декомпрессионных операций на орбите (20), а также характеризуется быстрой регрессией клинических симптомов и стойкой ремиссией (19). Проведение лучевой терапии после окончания ГКТ не имеет значительного терапевтического эффекта (24).

Наиболее распространенной является местная терапия, направленная на преодоление гипоплакрии («искусственная слеза» и ее заменители), на предотвращение вторичной инфекции (капли и мази) и на улучшение регенерации эпителия конъюнктивы и роговицы.

Наиболее эффективно монокомпонентное местное лечение пациентов с легким роговично-конъюнктивальным ксерозом и ксерозом средней тяжести. Выбор препарата осуществляли, ориентируясь на показатели стабильности слезной пленки и субъективные ощущения больных на фоне пробных инстилляций препаратов «искусственной слезы». В основе назначения местной терапии – сохранение максимального количества естественной влаги глаза. При этом глазные капли выполняли функцию заменителей слез, поскольку препараты «искусственной слезы» – это целая группа, объединяющая растворы (с консервантом или без последнего), гели (с консервантом или без последнего) и смазки (известные глазные формы Солкосерила и Актовегина и др.). Главной составляющей этой группы препаратов являются гидрофильные полимеры, которые, благодаря своей структуре и молекулярному весу, удерживаются на поверхности глаза, смазывая последнюю, способствуя улучшению питания роговицы и конъюнктивы, что в конечном результате уменьшает или нивелирует дискомфорт в глазу. До появления на отечественном рынке лекарственных препаратов нового средства Систейн® (нами активно используется с 2008 года) в качестве кератопротекторов в основном назначали Солкосерил, Актовегин, Корнерегель. Существенным

недостатком вышеперечисленных средств являлись сухие корочки застывшего на ресницах препарата, которые появлялись при неумелом применении гелей пациентами, и невозможность ношения в период длительного лечения контактных линз. Кроме того, при выборе лекарственного препарата местного действия определенное внимание мы уделяли и консервантам, содержащимся в них. Клиническая практика свидетельствует, что ряду консервантов присуще токсичное действие. В этом отношении наиболее токсичными являются растворы бензалкония хлорида и хлорбутанола. Токсичный эффект последних связан с нарушением слезопродукции, изменениями структуры эпителия роговицы, а в случае его отсутствия – губительным действием на строму и эндотелий роговицы.

При определении объема местной терапии мы учитывали показатели проб Ширмера и Джонса, исходя из следующих нормальных показателей: проба Ширмера – ≥ 15 мм за 5 мин., проба Джонса – ≥ 10 мм за 5 мин. (1).

Так, при показаниях пробы Ширмера – 10-14 мм/5 мин., пробы Джонса – 6-9 мм/5 мин., назначали 3-4 закапывания препарата Систейн® в день. При снижении диагностических показателей до 6-9 мм/5 мин. (проба Ширмера) и 2-5 мм/5 мин. (проба Джонса) инстилляцией препарата Систейн® рекомендовали до 6-8 раз в сутки, а на ночь за веки закладывать смазку. При тяжелых случаях поражения роговицы (проба Ширмера – < 5 мм/5 мин., проба Джонса – 0-1 мм/5 мин.) мы использовали глазные капли, улучшающие трофику, репаративные процессы и стимуляторы регенерации тканей и не менее 4 раз в день – мазевая смазка. Хорошо себя зарекомендовали инстилляцией в конъюнктивальную полость витаминных и аминокислотных препаратов (Тауфон, Витасик и др.), использование стимуляторов регенерации роговицы и конъюнктивы (Актовегин, Солкосерил, Корнерегель).

Анализируя литературные источники, мы обратили внимание на данные о безопасных с точки зрения воздействия на эпителиальную поверхность роговицы, свойствах

консерванта поликвад, входящего в состав препарата Систейн®. Поликвад представляет собой высокомолекулярный полимерный компонент с высокой антибактериальной активностью. По данным производителя, Поликвад очень хорошо переносится пациентами (толерантность – > 99%). При этом Поликвад совместим с любыми типами контактных линз (молекула поликвада имеет большой размер (225 А) и поэтому не абсорбируется на материале мягких контактных линз, размер пор которых составляет < 50 А. Кроме того, в препарате Систейн®, помимо безопасного консерванта и сбалансированного ионного состава, введена уникальная полимерная основа, полученная на основе гуарового растения. Благодаря этой составляющей первично жидкая форма препарата Систейн® после взаимодействия с естественной слезой человека и поверхностью глаза превращается в гель, что, с одной стороны, удлиняет время увлажнения поверхности глаза, а с другой, создает на ней структуру, приближающуюся по своим свойствам к нейтральному муцину. За период наблюдения (6-12 мес.) за больными, получавшими Систейн®, отмечено, что после одно-

кратного закапывания препарата Систейн® у всех больных произошло выраженное снижение субъективного дискомфорта. Следует также отметить, что показатель субъективного дискомфорта сохранялся на протяжении первых 2 часов после закапывания препарата Систейн®. Результаты проведенных исследований позволили установить, что, с учетом продолжительности эффекта, Систейн® следует инстиллировать с периодичностью не менее 3 раз.

У больных с легким роговично-конъюнктивальным ксерозом и ксерозом средней тяжести, начиная с 7 дня терапии препаратом Систейн® статистически достоверно снизился показатель субъективного дискомфорта ($p < 0,001$). Показатели основной и суммарной слезопродукции оказались закономерно стабильными на протяжении всего срока наблюдения. По результатам наблюдения за пациентами с тяжелой клинической формой поражения роговицы установлено, что статистически достоверное уменьшение выраженности субъективных симптомов отмечено только через 6 недель лечения препаратом Систейн®. В целом препарат Систейн® оказался высокоэффективным в лечении

больных с ксерозом легким и средней тяжести клинического течения.

Заключение. При назначении лечения ЭО необходимо определить форму и симптомы поражения орбиты, степень активности патологического процесса, определить симптомы, свидетельствующие о поражении зрительного нерва и сетчатки и степень поражения переднего отрезка глаза. Для местного лечения легкой или средней тяжести проявлений симптомов синдрома «сухого глаза» следует рекомендовать капли Систейн®, т.к. результаты нашего наблюдения показали, что глазные капли Систейн® эффективны при лечении больных ЭО, с интервалом закапывания 3-4 раза в сутки в течение длительного периода (не менее 6-8 недель и до года). Препарат хорошо переносится больными, безопасен и удобен в применении. Аллергических проявлений в нашем наблюдении не отмечено. Неприятных ощущений инстилляции препарата не вызывали, на остроту зрения препарат не влиял. Большинство больных ЭО отмечали уменьшение мучительных субъективных симптомов: сухости, жжения и чувства инородного тела в глазу и др. 

Литература

- Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). // Изд. 2-е, част. перераб. и доп., СПб.: Изд-во «Левша». 2003. – 119 с.
- Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиции офтальмолога и эндокринолога РМЖ. Клиническая офтальмология, 2000, т. 1, № 1, с. 11-14.
- Лозанов Б.С. Свременни аспекти на етиологията, патогенезата и лечението на ендокринната офтальмопатия. Эндокринология. 1996, 2, 4-13.
- Abalkhail S., Doi S.A.R., Al-Shoumer K.A.S. The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy: A quantitative evaluation. Med Sci Monit. 2003, v. 9, № 11, p. 477-483.
- Bartalena L. Graves' ophthalmopathy: search for shared autoantigen(s) continues. J Endocrinol Invest. 2005. V 28, № 5, p. 396-397.
- Bartalena L. Editorial: glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. J Clin Endocrinol Metab. 2005, V 90, № 9, p. 5497-5499.
- Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? Eur J Endocrin. 2002. V 146, Is. 4, p.457-461.
- Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., Pianthanida E., Lai A., Marino M., Pinchera A. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest. 2005. V 28, № 5, p. 469-478.
- Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives. Endocrine Reviews. 2000, V 21, № 2, p. 168-199.
- Ciric J., Zarkovic M., Stojanovic M., Pepenezic Z., Randjelovic G., Gligorovic M., Trbojevic B., Drezgic M., Nesovic M. Treatment of Grave's ophthalmopathy with high doses of corticosteroids. Srpski Arhiv Celok Lek. 2000. V 128, № 5-6, p. 179-183.
- Clauser L., Galie M., Sarti E., Dallera V. Rationale of treatment in Graves ophthalmopathy. Plast Reconstr Surg. 2001. V 108, № 7, p. 1880-1894.
- Cockerham K.P., Kennerdell J.S. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View, Br. J. Ophthalmol. 2002. V 86, p. 102-107.
- Cornblath W.T. Thyroid Eye Disease. Curr Treat Options Neurol. 2000. V 2, № 5, p. 401-406.
- Fung S., Malhotra R., Selva D. Thyroid orbitopathy. Aust Fam Physician. 2003, V 32, № 8, p. 615-620.
- Hart R.H., Kendall-Taylor P., Crombie A., Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. J Ocul Pharmacol Ther. 2005. V 21, № 4, p. 328-336.
- Hejzmanova D., Jebava R., Sverak J., Langrova H. Kasuistika. Endokrini orbitopatie. Prispovek k nekterym diagnostickym problemum endokrinni orbitopatie. Lek. Zpr. LF UK Hradec Kralove. 1996. V 41, № 5-6, p. 187-194.
- Heufelder A.E., Schworm H. D., Hofbauer L.C. Die endokrine Orbitopathie. Dtsch. Arztebl. 1996, V 20, 1043-1049.
- Kahaly G., Rösler H.-P., Pitz S., Hommel G. Low-Versus High-Dose Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: A Randomized, Single Blind Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000. V 85, № 1, p. 102-108.
- Kulig G., Kazmierczyk-Puchalska A., Krzyzanowska-Swiniarska B., Pilarska K. Effectiveness of treatment for thyroid orbitopathy in patients hospitalized at the Endocrinology Department of Pomeranian Medical University. Przegł Lek. 2004. V 61, № 8, p. 852-854.
- MacAndie K., Harnett A.N., Kyle P. Restoration of vision by radiotherapy for severe, acute, steroid-refractory, congestive thyroid orbitopathy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2000. V 12, № 3, p. 188-191.
- Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Rocchi R., Barbesino G., Mazzi B., Bartolomei M.P., Lepri P., Cartei F., Nardi M., Pinchera A. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. J Clin Endocrinol Metab. 2001. Vol. 86, № 8, p. 3562-3567.
- Marquez S.D., Lum B.L., McDougall I.R., Katkuri S., Levin P.S., MacManus M., Donaldson S.S. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001. V 51, № 3, p. 766-774.
- McNab A.A. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? Comment. Br J Ophthalmol. 2002. V. 86, №1, p. 106-107.
- Ohnishi T., Noguchi S., Murakami N., Tajiri J., Harao M., Kawamoto H., Hoshi H., Jinnouchi S., Futami S., Nagamachi S. Extraocular muscles in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. Radiology. 1994. V 190, № 3, p. 857-862.
- Weissel M. Conservative therapy in endocrine orbitopathy: «State of the art». Acta Med Austriaca. 2001. V 28, № 4, p. 93-96.

А.А. АЛЕКСАНДРОВ,
С.С. КУХАРЕНКО,
М.Н. ЯДРИХИНСКАЯ

Эндокринологический
научный центр
Росмедтехнологий, Москва

Амарил и ишемический порог миокарда: к 25-летию открытия K_{ATP}-зависимых каналов

В конце 2008 г. Американская диабетическая ассоциация совместно с Европейской ассоциацией изучения диабета опубликовали разработанный ими оптимальный алгоритм контроля гипергликемии у больных сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) (1).

Предложенный алгоритм представлен в виде следующей схемы (рисунок 1).

Алгоритм медикаментозного воздействия состоит из трех основных ступеней. Первая ступень монотерапевтична и представляет собой рекомендации по изменению образа жизни в сочетании с назначением метформина. Вторая ступень состоит из двух вариантов вмешательства.

Первый вариант рассматривается как основной и наиболее обоснованный. Он включает в себя препараты из группы сульфонилмочевины, инсулин и метформин. По мнению авторов, эти препараты обладают наиболее выраженной гипогликемической активностью, и, что немаловажно, именно в отношении данных лекарственных средств имеются неопровержимые доказательства их эффективности в отношении снижения микрососудистых осложнений сахарного диабета. Кроме того, имеются сведения об их возможном благоприятном влиянии на риск развития макрососудистых поражений.

Во втором варианте второй ступени в качестве медикаментозного воздействия используется пиоглитазон (тиозалидиндион) или

агонисты глюкагоноподобного пептида в сочетании с метформинном и изменением образа жизни. Подобное сочетание, по мнению исследователей, обладает менее выраженной гипогликемической эффективностью, чем у препаратов, включенных в первый вариант воздействия. Существенно и то, что сердечно-сосудистые последствия применения вышеперечисленных препаратов второго варианта пока еще недостаточно изучены или достаточно противоречивы.

Третья ступень алгоритма вступает в силу в случае, если вмешательства второй ступени не приводят к достижению целевого уровня HbA1c. Третья ступень – это ступень, принципиально связанная с интенсивной инсулинотерапией.

Один из выводов, к которому приходишь при изучении алгоритма, это то, что препараты сульфонилмочевины остаются, как и прежде, одной из важнейших групп сахароснижающих лекарственных средств в терапии больных СД типа 2. Значительно менее однозначной представляется информация, касающаяся сердечно-сосудистых последствий применения этой группы сахароснижающих препаратов у больных СД типа 2.

Первые крупномасштабные исследования сердечно-сосудистых последствий применения сахароснижающей терапии, проведенные в конце 60-х гг. XX в., зародили существенные сомнения в безопасности применения препаратов группы сульфонилмочевины у больных СД типа 2.

Тогда были опубликованы резуль-

таты исследования University Group Diabetes Program (UGDP – Диабетическая программа университетской группы), проведенного в 12 университетских центрах США (2). В исследовании сравнивалось действие препарата сульфонилмочевины (толбутамида), инсулина и диеты в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Было обнаружено, что при приеме толбутамида годовая смертность среди пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда, была достоверно выше, чем соответствующий показатель у подобных больных, использующих для контроля углеводного обмена только диету и плацебо (50% vs 18%, p < 0,05).

Несмотря на результаты UGDP, препараты сульфонилмочевины продолжали широко применяться в клинической практике. По-видимому, это было связано с тем, что в это время правдоподобные объяснения полученных данных отсутствовали и они часто расценивались как случайные результаты неадекватно спланированного исследования. Однако до середины 90-х годов на упаковочных вкладышах всех препаратов сульфонилмочевины печаталось предостережение о возможном повышении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при их применении у больных СД (3).

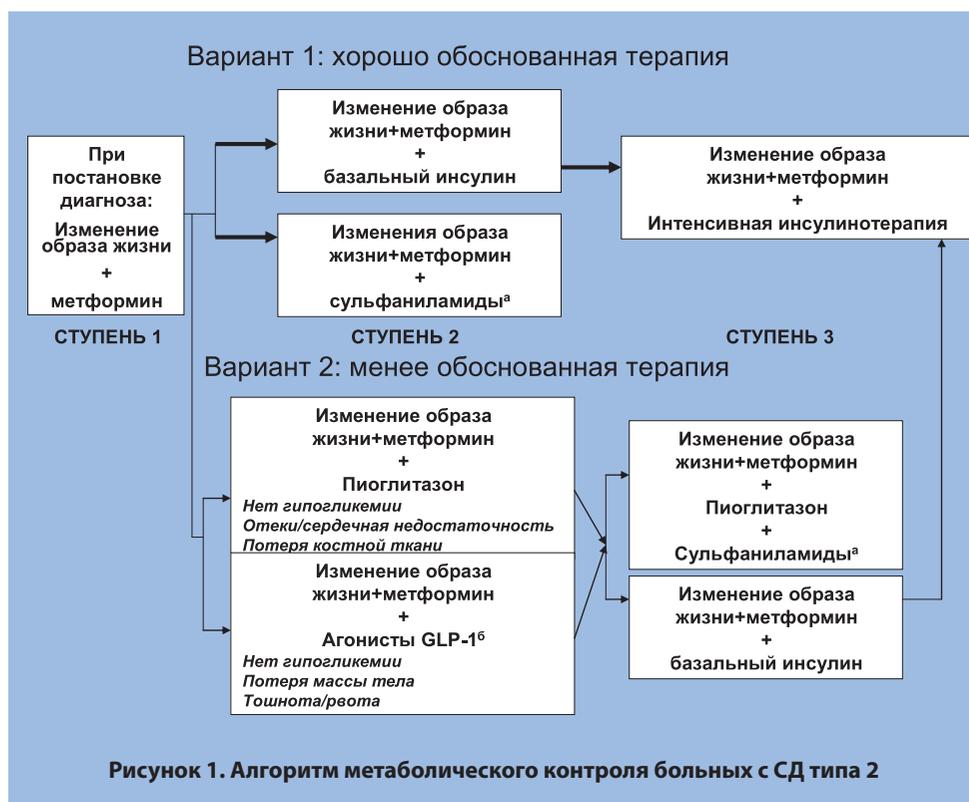
Новые данные о неблагоприятном воздействии сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины на прогноз больных СД с осложненным течением ишемической болезни сердца появились в последнем десятилетии XX в. Именно тогда

метод ангиопластики коронарных сосудов начал широко внедряться в лечение больных с тяжелым течением ИБС. И уже тогда больные СД составляли не менее 20-25% от общего числа лиц, подвергавшихся подобному вмешательству (4).

В исследовании, проведенном совместно госпиталем Университета Гастусберга (Бельгия) и Среднеамериканским институтом сердца (США) были проанализированы исходы хирургического вмешательства на коронарных сосудах сердца у 15809 больных с хронической ИБС (5).

Для обнаружения факторов, влияющих на прогноз ангиопластики у больных СД, полученные данные были подвергнуты многофакторному регрессионному анализу. В сбалансированных по факторам риска группах лиц, леченных препаратами сульфонилмочевины, 10-летняя выживаемость после ангиопластики была достоверно ниже, чем после аортокоронарного шунтирования (62% vs 75%). Подобные различия отсутствовали у больных на монодиетотерапии (81% vs 84%) и у больных СД, леченных инсулином (64% vs 63%). На прогноз коронарной ангиопластики у больных СД независимо друг от друга влияли такие факторы, как неполноценная реваскуляризация миокарда, так и прием препаратов сульфонилмочевины (6). У больных СД с одинаковым уровнем послеоперационной реваскуляризации сопутствующий прием препаратов сульфонилмочевины оказывался решающим фактором риска смерти в последующие несколько лет после ангиопластики. Неблагоприятное воздействие сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз при СД типа 2 было обнаружено и при анализе результатов ангиопластики коронарных артерий по поводу острого инфаркта миокарда (7).

Не удивительно, что проблема сердечно-сосудистых свойств сахароснижающих препаратов приобрела первоочередную значимость. Это привело к инициации специальных исследований, направленных на решение данной проблемы. Крупнейшим исследованием



XX в., посвященным сердечно-сосудистым последствиям интенсивной сахароснижающей терапии у больных СД типа 2, является Великобританское проспективное исследование сахарного диабета – UKPDS, первые результаты которого были опубликованы в 1995 г.

Длительное наблюдение за влиянием интенсивной антидиабетической терапии на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД типа 2 привело исследователей Великобритании к заключению, что ни один из способов медикаментозной коррекции углеводного обмена (инсулин, препараты сульфонилмочевины или метформин) не увеличивает риск развития ИБС у больных СД типа 2 и все они могут широко использоваться в лечении больных СД, страдающих ИБС (8).

Это исследование, по сути, создало доказательную базу сердечно-сосудистой безопасности применения препаратов сульфонилмочевины у больных СД типа 2. Нужно, правда, отметить, что в исследовании UKPDS не включались соматически тяжелые и пожилые пациенты. Поэтому количество за-

фиксированных макрососудистых осложнений, развившихся у относительно благополучных с сердечно-сосудистой точки зрения больных СД, было не слишком большим. К тому же в нем отдельно не анализировались результаты применения терапии раздельно у лиц с наличием и отсутствием ИБС.

Строго говоря, UKPDS не ответило на вопрос о безопасности препаратов группы сульфонилмочевины у больных СД типа 2 с тяжелой осложненной ИБС. В то же время во всех вышеперечисленных исследованиях описание негативного воздействия препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз относилось именно к больным СД с тяжелым течением ИБС.

В сентябре 2004 г. в Мюнхене на ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению диабета впервые были представлены результаты исследования DIGAMI-2. Основная цель этого исследования была связана с оценкой влияния различной тактики применения сахароснижающих препаратов на смертность в остром периоде инфаркта миокарда у больных СД типа 2. ➡

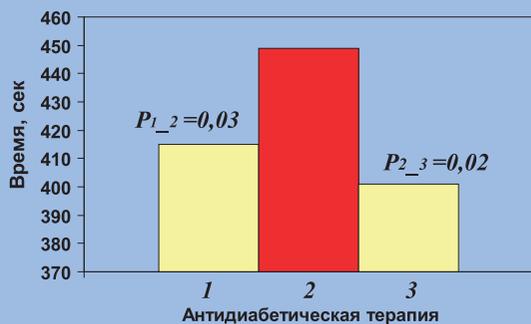


Рисунок 2. Длительность стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

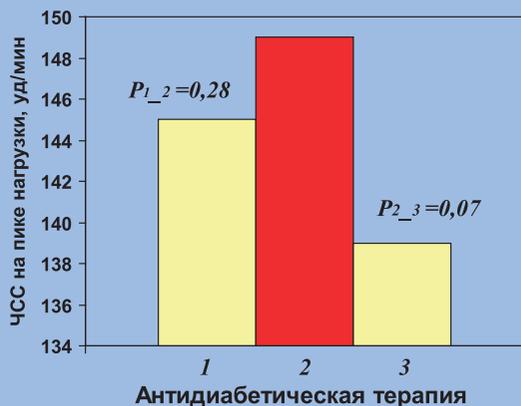


Рисунок 3. Частота сердечных сокращений на пике стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

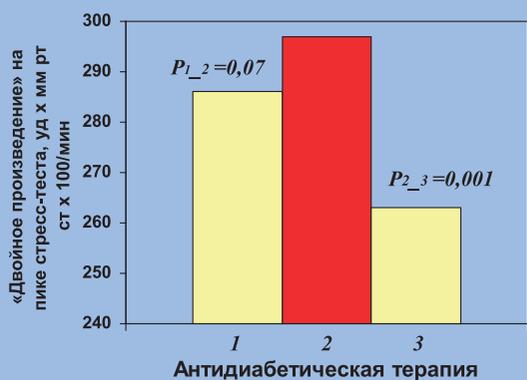


Рисунок 4. Двойное произведение на пике стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

Исследование показало, что прогноз острого инфаркта миокарда у больных СД типа 2 достоверно улучшается при тщательном контроле уровня глюкозы крови. Революционно при этом прозвучал последующий вывод авторов DIGAMI-2 о том, что подобный контроль может осуществляться с помощью различных терапевтических воздействий, т. е. в том числе и с помощью применения препаратов сульфонилмочевины (9).

Таким образом, по мнению исследователей, подобный подход косвенно свидетельствовал о том, что применение препаратов сульфонилмочевины у больных с тяжелым течением ИБС не ухудшает их сердечно-сосудистый прогноз. Стоит, однако, подчеркнуть, что в условиях этого исследования, специального анализа, посвященного проблеме сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины, все же не проводилось и не публиковалось. Вероятно, имеет значение и то, что в условиях широкого применения современных методов лечения острого инфаркта миокарда (медикаментозный тромболитизис, антиромбоцитарная терапия и раннее интервенционное восстановление коронарного кровотока) выявление влияния препаратов сульфонилмочевины на кардиальный прогноз таких больных становится методически все более и более сложным.

В заключение приходится признать, что все же до сих пор не получено убедительных данных о доказанной сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины в целом и конкретных ее представителей в частности, особенно у больных с выраженными проявлениями ИБС.

Различия в свойствах отдельных препаратов группы сульфонилмочевины отмечают многими исследователями. Авторы алгоритма 2008 года концентрируют внимание на выраженности риска гипогликемий у различных препаратов этой группы. По их мнению, использование глибенкламида и хлорпропамида ведет к более высокому риску развития гипогликемий, чем применение препаратов второй

генерации сульфонилмочевины, таких как глимепирид, гликлазид или глипизид и их модификаций (1). Другие исследователи отмечают, что сердечно-сосудистая активность препаратов сульфонилмочевины не обязательно коррелирует с величиной их сахароснижающего эффекта (10). Вот почему с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов препараты сульфонилмочевины не могут рассматриваться как однородная группа сахароснижающих средств (11).

Признание возможного влияния препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД типа 2, их широкое применение, в том числе и у больных с ИБС, а также функциональная неоднородность этой группы лекарственных средств – все это указывает на то, что проблема выбора конкретного оптимального препарата сульфонилмочевины у больных СД типа 2, страдающих ИБС, остается весьма актуальной и практически значимой.

В кардиологическом отделении Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий было получено одно из первых клинических подтверждений возможности положительного воздействия препаратов сульфонилмочевины с выраженной экстрапанкреатической активностью на устойчивость миокарда к ишемии (12). В качестве препарата сравнения был выбран глимепирид (Амарил, «Санофи Авестис»). В работе планировалось оценить эффект от длительного применения глимеперида на ишемический порог миокарда у больных СД типа 2 с коронарной болезнью сердца.

В исследование было включено 14 больных СД типа 2 (8 мужчин, 6 женщин, средний возраст $56,5 \pm 6,9$ лет). Наличие ИБС у всех пациентов было подтверждено с помощью стресс-спирозокардиографии.

До включения в исследование все пациенты для коррекции углеводного обмена принимали пероральные сахароснижающие препараты. У 7 больных проводилась монотерапия препаратами из группы сульфонилмочевины. Из них 6 человек получали глибенкламид (Манинил)

и 1 человек – гликлазид (Диабетон). Комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином получали 9 пациентов. Из них 6 человек принимали глибенкламид с метформином (Сиофор) и 3 человека – гликлазид с метформином. После подробного объяснения целей и процедуры обследования у всех больных было получено добровольное согласие на участие в исследовании.

За этот период наблюдения из исследования выбыло два пациента в связи с нежеланием дальнейшего участия в исследовании. Данные выбывших больных из обработки результатов исследования были исключены.

Изучение влияния глимепирида на ишемический порог миокарда проводилось с помощью двойного перекрестного метода с использованием нагрузочных проб на тредмиле. Основной протокол исследования был проведен трижды за 8 недель наблюдения за больными. Первый раз исследование осуществлялось на фоне исходной сахароснижающей терапии, повторно – через 4 недели монотерапии Амарилом (средняя суточная доза $5,1 \pm 1,1$ мг), а затем через 4 недели после его отмены и возвращения к исходной схеме лечения. Объем антиангинальной и антиишемической терапии в этот период не менялся.

Влияние глимепирида на ишемический порог оценивалось по продолжительности теста до возникновения диагностически значимой депрессии сегмента ST, «двойному произведению» (произведение систолического АД и ЧСС на пике нагрузки), а также по прямому измерению поглощения кислорода во время проведения теста. Указанные выше показатели нагрузочного теста характеризовали способность сердечной мышцы противостоять угрозе развития ишемии миокарда в условиях повышения потребности в кислороде при нарастающей физической нагрузке. Для обозначения максимальных значений достигнутых вышеописанных показателей использован термин ишемический порог сердца.

Переход на терапию Амарилом вел к достоверному нарастанию

длительности нагрузки и повышению метаболического эквивалента. Это указывало на повышение ишемического порога. Возврат к исходной антидиабетической терапии сопровождался достоверным снижением ишемического порога: достоверно уменьшились время проведения пробы, величина двойного произведения и метаболического эквивалента (рисунки 2-5).

Нарастание ишемического порога при переходе на глимепирид и снижение порога при его отмене не зависело от его воздействия на обмен углеводов и липидов. В проведенном исследовании достоверных колебаний в уровне глюкозы, гликозилированного гемоглобина и концентрации липопротеинов крови не отмечено (таблица 1).

Основные выводы исследования были сформулированы следующим образом. Замена исходной антидиабетической терапии на монотерапию Амарилом приводит к достоверному улучшению показателей ишемического порога у больных СД типа 2 с ИБС. Возврат к исходной антидиабетической терапии сопровождается снижением ишемического порога у этих больных. Достоверные изменения показателей ишемического порога у больных СД типа 2 при смене типов антидиабетической терапии не связаны с изменением степени компенсации углеводного обмена.

Наиболее вероятным объяснением феномена повышения ишемического порога сердца при переходе на прием Амарила является предположение о возможности положительного влияния Амарила на процессы преколонирования ишемизированного миокарда.

В настоящее время термином «преколонирование» обозначается процесс активации специфического адаптационного эндогенного защитного механизма миокардиальных клеток, который позволяет миокардиальной клетке временно сохранять жизнеспособность в условиях нарастающей ишемии миокарда. Активация процесса преколонирования может быть вызвана рядом факторов. Наиболее типичным вариантом преколонирования является

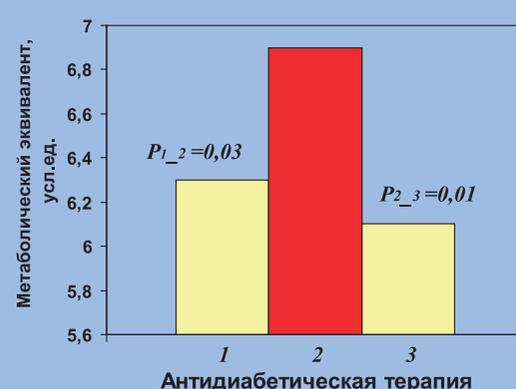


Рисунок 5. Метаболический эквивалент при проведении стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

быстро развивающаяся кардиопротекция после одного или нескольких коротких эпизодов сублетальной ишемии. Подобное быстро развивающееся преколонирование предохраняет миокард от повреждения во время последующих периодов уменьшения поступления кислорода в ткани миокарда (13).

Адаптация миокарда, вызываемая быстрым преколонированием, исчезает через 1-2 ч. Позднее, через 12 ч, без какого-либо дополнительного воздействия вновь развиваются явления кардиопротекции. Это отсроченное преколонирование, возникающее как вторичный феномен, достигает максимума к 42 ч и длится около 72 ч после первичного появления быстрой кардиопротекции (14). Иногда состояние преколонирования сохраняется значительно более долго. Такое адаптивное преколонирование наблюдается в специфических условиях длительно существующей гипоксии, связанной с беременностью или с нахождением в условиях высокогорья (15).

Феномен преколонирования может быть активизирован в миокарде не только при ограничении поступления кислорода в сердечную мышцу, но и при целенаправленном воздействии на ряд метаболических параметров сердечной клетки, прямо не связанных

с обменом кислорода в миокардиоците. Так, прекардионирование развивается при повышении уровня внутриклеточного кальция (16) угнетением Na^+/H^+ -обмена через наружную сарколеммальную клеточную мембрану миокардиоцита (17) при обеспечении открытого состояния миокардиальных АТФ-зависимых калиевых каналов ($\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы) (18).

Murry C.E. et al., в 1986 г. описавшие развитие адаптации миокарда к эпизодам ишемии/реперфузия, первыми привлекли всеобщее внимание к роли $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов в процессе прекардионирования (13). Сведения о существовании $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов появились незадолго до этого в 1983 г. Именно тогда в

журнале Nature A. Noma впервые описал наличие АТФ-зависимых калиевых каналов в миокардиальных клетках сердца (19).

В соответствии с ранними гипотезами считалось, что сарколеммальные, находящиеся на наружной мембране миокардиоцитов, $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы в нормальных условиях находятся в закрытом состоянии, а под воздействием ишемии открываются. Открытие сарколеммальных $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов ведет к выходу ионов калия из клетки, поляризации наружной мембраны миокардиоцита и укорочению кардиального потенциала действия. Это в свою очередь приводит к уменьшению входа через потенциал-зависимые каналы сарколеммы ионов каль-

ция в миоцит и к снижению доступности этого иона для процесса внутриклеточного сокращения миофибрилл (рисунок 6). В результате уменьшается работа сердца и соответственно снижается его потребность в кислороде. В конечном итоге восстанавливается баланс между поступлением кислорода и его потреблением миокардом, что позволяет миокардиоциту сохранить жизнеспособность в условиях нарастающей ишемии (20).

Согласно этим представлениям, поддержание открытого состояния сарколеммальных $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов является необходимым условием развития процесса адаптации сердца к ишемии и возникновения феномена прекардионирования в ишемизированном миокарде.

До 1996 г. мнение о том, что все основные виды прекардионирования регулируются именно открытием сарколеммальных $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов, было широко распространено (21-23).

За прошедшее 25 лет после открытия сарколеммальных $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов в миокарде и обнаружения их взаимосвязи с феноменом ишемического прекардионирования появилось много данных, не укладывающихся в подобную простую схему. Существенно расширились знания о процессах прекардионирования. Оказалось, что метаболическая адаптация миокарда к ишемии представляет собой сложный и многокомпонентный процесс с участием большого количества внутриклеточных мессенжеров, передатчиков-регуляторов. Это достаточно наглядно видно на схеме, предложенной для описания развития различных фаз ишемического прекардионирования (рисунок 7).

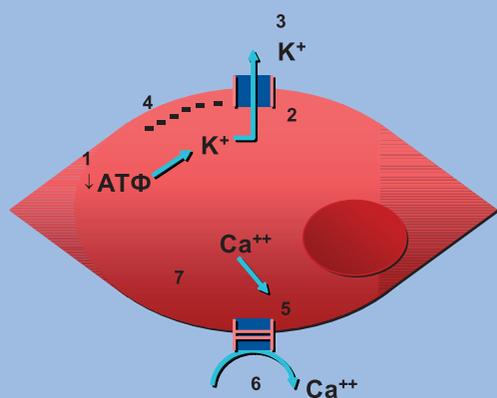
Сейчас принято считать, что при ишемическом прекардионировании сигнальные внутриклеточные пути начинаются с активации рецепторов, связанных с G-протеином. Активация этих рецепторов индуцируется такими локально выделяемыми при ишемии миокарда веществами, как аденозин, ацетилхолин, брадикинин, катехоламины, ангиотензин II и опиоиды (24, 25) (рисунок 8). Эти

Таблица 1. Показатели углеводного и липидного обмена, уровень суточной микроальбуминурии у больных СД типа 2 с коронарной болезнью сердца (M ± SD)

Биохимические показатели	Исходная терапия	Терапия Амарилом	Исходная терапия
	1	2	3
Глюкоза, ммоль/л	8,5 ± 1,9	9,9 ± 2,9	9,6 ± 2,3
Гликозилированный гемоглобин, %	8,2 ± 1,5	7,9 ± 1,3	8,0 ± 1,2
Триглицериды, ммоль/л	2,0 ± 0,8	2,0 ± 0,7	2,0 ± 0,7
Общий ХС, ммоль/л	5,7 ± 1,1	5,6 ± 1,0	5,6 ± 1,0
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3 ± 1,1	3,3 ± 0,9	3,3 ± 0,9
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Суточная микроальбуминурия, мг/сут	110,0 ± 311,9		

Примечание: $p_{1,2} < 0,05$ – достоверное различие между 1 и 2; $p_{2,3} < 0,05$ – достоверное различие между 2 и 3. ХС – холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

$\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы и кардиопротекция



1. Ишемия миокарда → ↓ АТФ, ↑ АДФ
2. Открываются $\text{K}_{\text{АТФ}}$ каналы
3. K^+ покидает клетку
4. Изменяется поляризация мембраны клетки
5. Закрываются потенциал-зависимые Ca^{++} -каналы
6. ↓ входение Ca^{++}
7. ↓ сократимость миокарда
8. Более экономно расходуются высокоэнергетические фосфаты ишемизированной клетки

Рисунок 6. Схема взаимосвязи сарколеммальных АТФ-зависимых калиевых каналов миокардиоцита с развитием процесса ишемического прекардионирования

вещества рассматриваются в качестве пусковых факторов, триггеров прекондicionирования. Стимуляция рецепторов, связанных с G-протеином, запускает цитозольный каскад сигнальных реакций, несущий регуляторные стимулы ко многим внутриклеточным органеллам. Сигнальный каскад включает в себя активацию различных протеинкиназ, таких как протеинтирозинкиназа (ПТК) (26) и протеинкиназа С (ПКС) (27), митоген-активированная протеинкиназа (МАПК) (28). Особенно много данных накоплено относительно ПКС.

Оказалось, что протеинкиназа С является важнейшим звеном в сигнальной цепи, индуцирующей ишемическое прекондicionирование (29). О ее важности свидетельствует тот факт, что продолжительность «классического» быстрого прекондicionирования совпадает с временем нахождения активированной протеинкиназы С в сарколеммальной мембране миокарда и длится около 60 мин (30). Активированная протеинкиназа С может стимулировать открытие сарколеммальных K_{ATP} -каналов, и хотя этот механизм стимуляции каналов очень важен, но этим воздействием роль ПКС в прекондicionировании не ограничивается. Доказано, что активация протеинкиназы С запускает транскрипцию генов, ответственных за синтез афферторных белков ишемической адаптации (31, 32), длительно поддерживающих состояние прекондicionирования миокарда (рисунок 7). Отсроченная фаза миокардиальной протекции защищает миокард не только от летального ишемического повреждения, но и от таких неблагоприятных последствий ишемии/реперфузии, как реперфузионные желудочковые аритмии и постишемическое снижение сократительной способности миокарда (33, 34). Оказалось, что на определенных этапах процесса ишемической адаптации активация внутриклеточных путей передачи сигнала играет решающую роль. В настоящее время доказано, что активация ПКС и ПТК имеет определяющее значение в развитии всех основных видов прекондicionирования и кар-

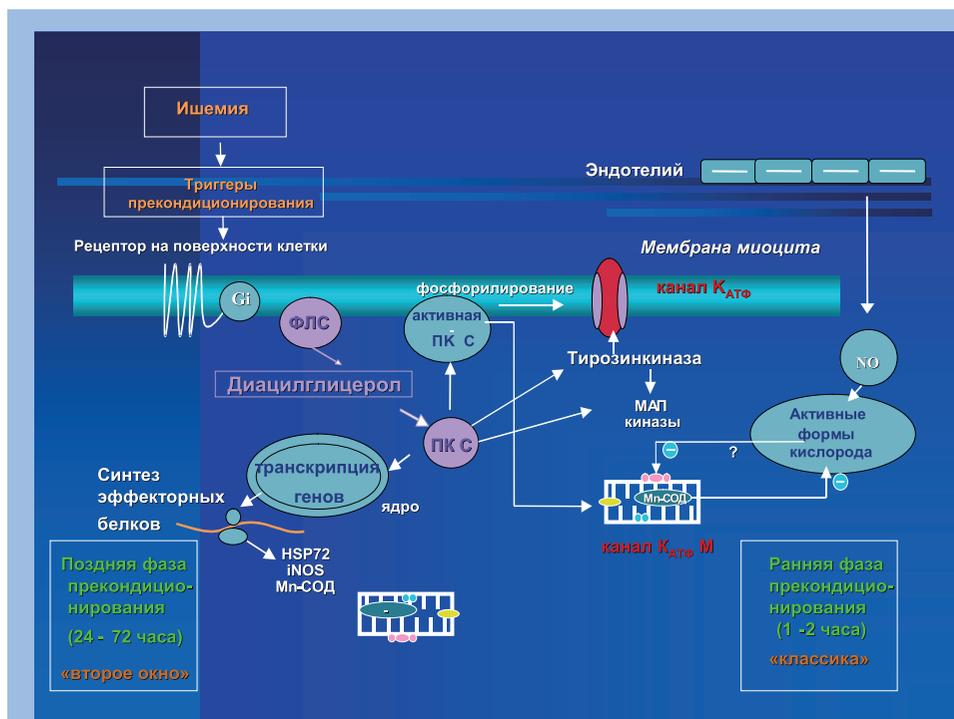


Рисунок 7. Схема развития ишемического прекондicionирования в ишемизированном миокарде (20)

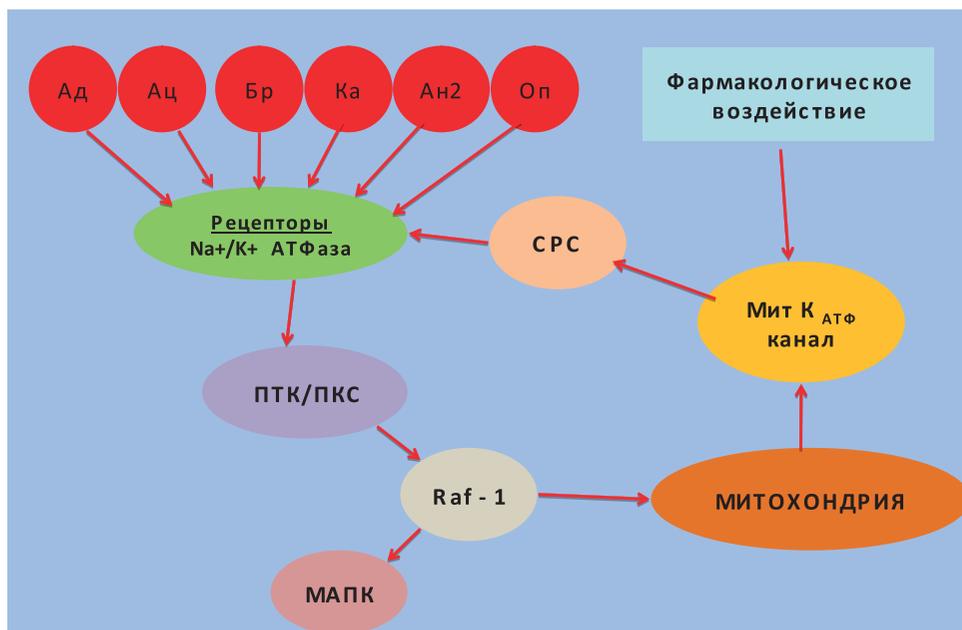


Рисунок 8. Усилительный митохондриальный K_{ATP} -каскад (усиление кардиопротективного сигнала при ишемическом прекондicionировании): Ад – аденозин, Ац – ацетилхолин, Бр – брадикинин, Кат – катехоламины, Ан II – ангиотензин II, Оп – опиоиды; фармакологическое воздействие – прием активаторов K_{ATP} -каналов; СРС – свободнорадикальные субстанции

Механизм связывания сахароснижающих препаратов с $K_{ATФ}$ каналами β -клеток и миоцитов

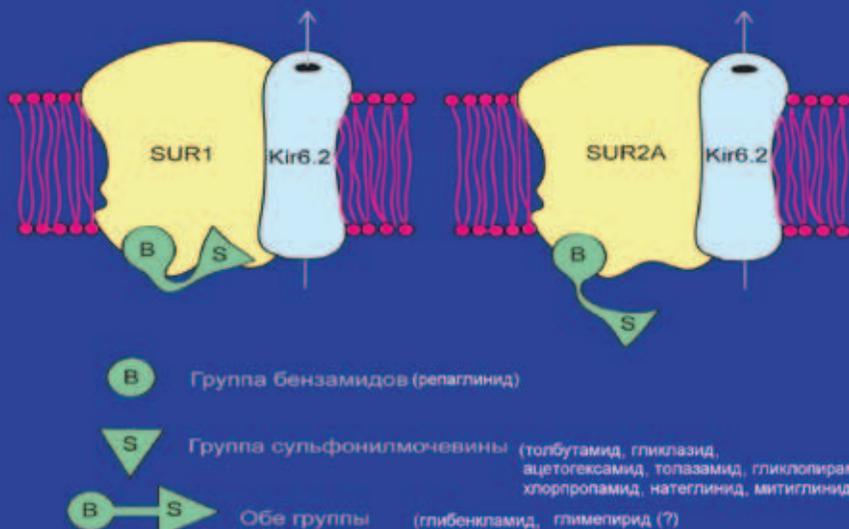
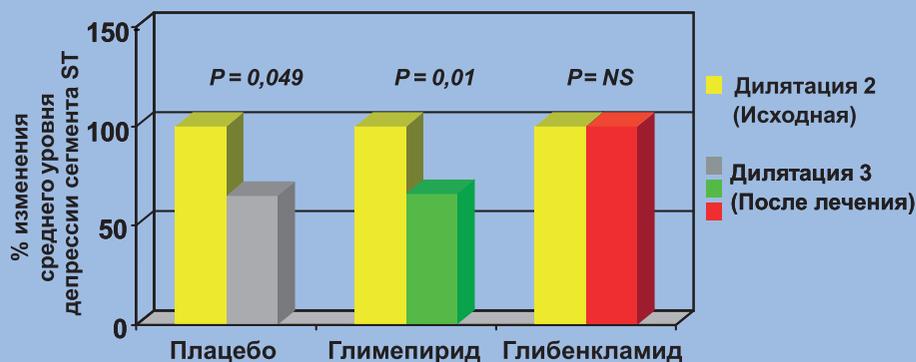


Рисунок 9. Сарколеммальные АТФ-зависимые К-каналы и пероральные секретороги

Изменение средних значений депрессии сегмента ST



Глимепирид и плацебо демонстрируют типичные эффекты ишемического прекодиционирования (ИП) (34 % vs 35%), т.е. уменьшение средних значений депрессии сегмента ST после баллонной окклюзии. ИП уменьшается при приеме глибенкламида

Рисунок 10. Влияние различных препаратов сульфаниламидов на развитие ишемического прекодиционирования при баллонной дилатации коронарных артерий сердца

диопротекции (35, 36).

Выяснение роли внутриклеточных мессенжеров в развитии ишемической адаптации миокарда привело

к новому представлению о месте $K_{ATФ}$ -каналов в этом процессе.

При этом пришлось изменить мнение о роли сарколеммальных

$K_{ATФ}$ -каналов в развитии прекодиционирования. Было обнаружено, что прекодиционирование может развиваться и без сопутствующего изменения длительности потенциала действия миокардиоцита, т. е. без сопутствующего открытия сарколеммальных $K_{ATФ}$ -каналов (37).

К существенному расширению представлений о роли $K_{ATФ}$ -каналов привело накопление сведений о механизмах действия препаратов, относящихся к группе активаторов $K_{ATФ}$ -каналов. К этой группе относят фармацевтические вещества, переводящие $K_{ATФ}$ -каналы в открытое состояние и способствующие развитию ишемического прекодиционирования. Оказалось, что подобный прекодиционный эффект данной группы веществ связан не с их воздействием на сарколеммальные $K_{ATФ}$ -каналы наружных мембран кардиомиоцитов, а с преимущественным воздействием этих препаратов на $K_{ATФ}$ -каналы мембран митохондрий.

Митохондриальные $K_{ATФ}$ -каналы на внутренней мембране митохондрий крыс были открыты в еще в 1992 г. и в последующие годы интенсивно исследовались. Обнаружено, что диазоксид, мощный активатор митохондриальных $K_{ATФ}$ -каналов со слабым воздействием на сарколеммальные $K_{ATФ}$ -каналы, предохраняет изолированные сердца крыс от ишемической контрактуры и улучшает постишемическое функциональное восстановление (38).

На модели симулированной ишемии интактных желудочковых миокардиоцитов кролика диазоксид снижал смерть клеток на 50% (39). Другой активатор $K_{ATФ}$ -каналов – никорандил, с успехом используемый в условиях нестабильной стенокардии в клинике (40), как оказалось, специфически активирует именно митохондриальные, а не сарколеммальные $K_{ATФ}$ -каналы миокарда (41).

В результате полученных данных интерес исследователей механизмов развития прекодиционирования переместился с сарколеммальных $K_{ATФ}$ -каналов на митохондриальные $K_{ATФ}$ -каналы. Было установлено, что митохондриальные $K_{ATФ}$ -каналы являются необходимой составной

частью сигнальных путей, которые активируются во время развития прекондиционирования.

Имеется много доказательств того, что при нарастании ишемии активация клеточных протеинкиназ ПКС/ПТК ведет к увеличению количества открытых митохондриальных K_{ATP} -каналов, противодействуя закрытию этих каналов под воздействием снижения концентрации кислорода в клетке (рисунок 8) (42). В результате митохондрии, резко увеличивающие в условиях ишемии продукцию свободных радикалов кислорода (супероксидный радикал и H_2O_2), существенно повышают выделение активных форм кислорода в цитозоль клетки (43, 44). Повышение внутриклеточной концентрации активных форм кислорода в свою очередь еще больше стимулирует активизацию ПТК и ПКС. В этом случае митохондрии с открытыми митохондриальными K_{ATP} -каналами выступают в роли своеобразного биологического трансформатора, обеспечивающего усиление каскада адаптационных реакций прекондиционирования.

Таким образом, наличие митохондриального компонента с открытыми митохондриальными K_{ATP} -каналами создает в этой цепи «усилительную сигнальную петлю», предназначенную для обеспечения наиболее полного открытия митохондриальных K_{ATP} -каналов с последующей максимальной активизацией ПКС и ПТК и развитием состояния прекондиционирования.

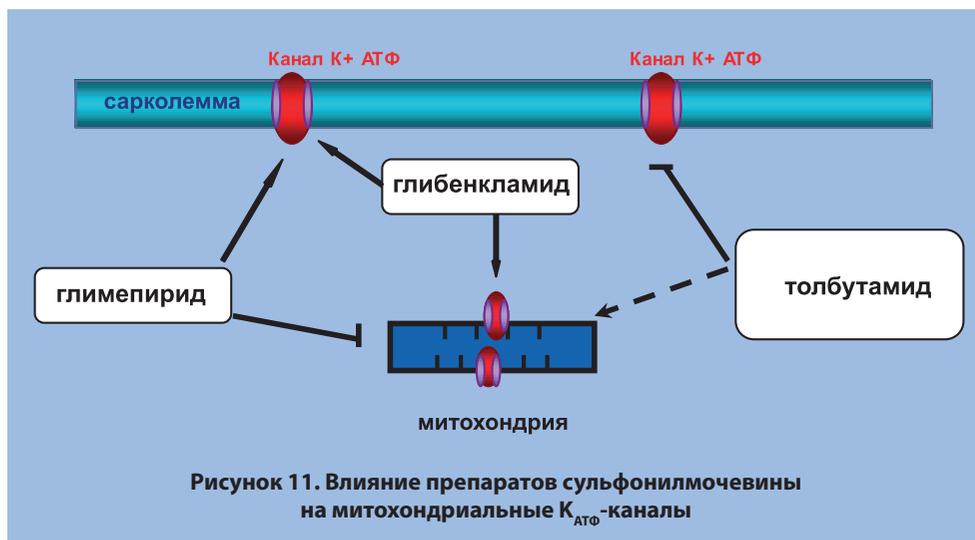
В настоящее время доказано, что открытие митохондриальных K_{ATP} -каналов играет решающую роль при всех основных видах прекондиционирования (42).

Кроме того, сохранение митохондриальных K_{ATP} -каналов открытыми во время ишемии предотвращает сокращение внутримитохондриального матрикса и препятствует уменьшению объема межмембранного пространства митохондрий. Это ведет к снижению потерь АТФ, уменьшению скорости деградации аденин-нуклеотидов и сохранению возможности фосфорилирования АДФ во время реперфузии (43).

Таким образом, открытые мито-

Таблица 2. Основные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины

МНН	Коммерческое название	Компания-производитель
Глибенкламид (1969)	Манинил	«Берлин-Хеми АГ», Германия
	Бетаназ	«Калила Фармасьютикалз», Индия
Гликлазид (1972)	Диабетон	«Сервье», Франция
	Глидиаб	«Акрихин», Россия
Глимепирид (1995)	Амарил	«Санofi-авентис групп», Франция
	Глемаз	«Кимика Монтпеллиер С.А.», Аргентина



хондриальные K_{ATP} -каналы не только способствуют максимальному развитию процесса прекондиционирования при нарастании ишемии, но и защищают митохондрии во время периода устойчивой ишемии, а также позволяют им полноценно осуществлять свои функции по эффективному транспорту энергии между митохондриями и миофибриллярными АТФ-азами во время периода реперфузии, ведущего к уменьшению или полному исчезновению ишемии миокарда.

Современные представления о механизмах развития ишемического прекондиционирования позволяют найти достаточно убедительное объяснение отмеченному положительному влиянию Амарила на показатели ишемического порога у больных СД типа 2. В рамках существовавших ранее представлений это было сделать достаточно трудно.

Согласно этим представлениям, Амарил относится к так называемым «неселективным» препаратам сульфонилмочевины. Этот термин

означает, что в связи с наличием в его строении определенных химических групп он может связываться не только с SUR1 субъединицей сарколеммальных K_{ATP} -каналов бета-клеток, блокируя эти каналы и вызывая увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы, но также и с SUR2 субъединицами сарколеммальных K_{ATP} -каналов мембраны миокардиоцитов, соответственно приводя к их блокированию (рисунок 9).

Последнее свойство длительное время рассматривалось как совершенно нежелательное из-за его возможного неблагоприятного воздействия на процессы ишемического прекондиционирования. В связи с этим, стоило бы избегать использования данного препарата у больных с тяжелой ИБС. Приведенные выше результаты нашего исследования воздействия Амарила на ишемический порог сердца противоречат подобному умозаключению.

К неселективным препаратам сульфонилмочевины относится

также глибенкламид (Манинил, Бетаназ и др.). В соответствии с клиническими ожиданиями, построенными на теории неселективности, правомерно ожидать его отрицательного воздействия на клинические проявления ишемического прекодиционирования. Многочисленные клинические исследования достоверно подтверждают подобные ожидания (44, 45).

При прямом клиническом сравнении воздействия глибенкламида и глимепирида на показатели ишемического рекодиционирования, развивающегося при повторных баллонных дилатациях окклюзий коронарных артерий сердца (рисунок 10), было обнаружено существенное различие между этими препаратами. Глибенкламид достоверно блокировал проявления ишемического прекодиционирования, в то время как отрицательного влияния глимепирида на развитие ишемического прекодиционирования отмечено не было (44, 45). С этими данными хорошо согласуются и результаты нашего исследования, показавшие нарастание ишемического порога миокарда при переходе на прием глимепирида с терапии глибенкламидом или гликлазидом.

Таким образом, два лекарственных средства, отнесенных в одну группу неселективных препаратов сульфонилмочевины, в клинических условиях демонстрируют прямо противоположные свойства, определяющие их сердечно-сосудистую безопасность.

В то же время лекарственные средства, относящиеся к селективным препаратам сульфонилмочевины, т. е. воздействующие только с SUR1 субъединицей сарколеммальных K_{ATP} -каналов бета-клеток и не связывающиеся с SUR2 субъединицами сарколеммальных K_{ATP} -каналов мембраны миокардиоцитов, совсем не обязательно демонстрируют сердечно-сосудистые преимущества перед неселективными препаратами сульфонилмочевины.

Так, в известном исследовании UKPDS в качестве препаратов сульфонилмочевины использовались как глибенкламид – неселективный

препарат сульфонилмочевины, так и хлорпропамид – селективный препарат сульфонилмочевины. Разницу между сердечно-сосудистыми последствиями применения этих двух препаратов авторам исследования обнаружить не удалось (8).

Парадоксально, но неоспоримо и то, что впервые проблема сердечно-сосудистой безопасности использования препаратов сульфонилмочевины у больных СД с тяжелым течением ИБС была поднята исследованием UGDP, в котором использовался селективный препарат сульфонилмочевины толбутамид (2).

Приходится признать, что принцип разделения препаратов сульфонилмочевины на селективные и неселективные не дает реальной возможности прогнозировать их клинические сердечно-сосудистые характеристики. В то же время само по себе направление поиска взаимосвязи между сердечно-сосудистыми свойствами препаратов сульфонилмочевины и их взаимодействием с K_{ATP} -каналами миокардиоцитов оказалось принципиально правильным. Об этом свидетельствуют данные, описывающие взаимодействие препаратов сульфонилмочевины с K_{ATP} -каналами, расположенными не на поверхностных клеточных мембранах, а на мембранах внутриклеточных митохондрий.

В результате такого подхода большинство сердечно-сосудистых противоречий, возникающих внутри теории селективности, находит простое объяснение.

Очень важно и то, что к настоящему времени уже появились сведения о влиянии на митохондриальные K_{ATP} -каналы большинства наиболее часто используемых в клинической практике препаратов сульфонилмочевины (таблица 2).

Взаимодействие с митохондриальными K_{ATP} -каналами препаратов сульфонилмочевины невозможно прогнозировать исходя из их взаимодействия с сарколеммальными K_{ATP} -каналами миокардиоцитов (рисунок 11). Так, глибенкламид (Манинил, Бетаназе и др.) блокирует как сарколеммальные, так и митохондриальные K_{ATP} -каналы и

это объясняет его способность негативно влиять на ишемическое прекодиционирование. В то же время глимепирид (Амарил, Глемаз), блокируя сарколеммальные K_{ATP} -каналы миокардиоцитов, не взаимодействует с митохондриальными K_{ATP} -каналами (46, 47) и проявляет свои нейтральные свойства в отношении ишемической кардиопротекции.

И, наконец, появилась возможность объяснения почти полувекковой загадки результатов UGDP. Свойства толбутамида блокировать митохондриальные K_{ATP} -каналы (48), несмотря на отсутствие его взаимодействия с сарколеммальными K_{ATP} -каналами миокардиоцитов, вполне могло привести к тем негативным сердечно-сосудистым последствиям, которые были отмечены у больных СД с тяжелым осложненным течением ИБС в исследовании UGDP.

Нетрудно предположить, что длительное воздействие препаратов сульфонилмочевины на внутриклеточные пути передачи сигнала к ишемической адаптации может вызвать устойчивую активацию или блокаду прекодиционирования и изменить толерантность миокарда к эпизодам ишемии/реперфузии. Клиническим отражением подобных сдвигов в состоянии миокарда может быть изменение ишемического порога сердца, оцененного с помощью эргометрии, или частота развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, утверждение о неблагоприятном воздействии препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз больных СД с тяжело протекающей ИБС выглядит недостаточно корректным. Оно, возможно, справедливо в отношении отдельных препаратов этой группы, но абсолютно неверно по отношению ко всем.

Открытие K_{ATP} -каналов внесло огромный вклад в развитие кардиологии и эндокринологии. Без понимания сущности процессов кардиопротекции невозможна современная кардиохирургия, развитие клинической фармакологии ИБС и недостаточности кровообращения. Современная диабетология неотделима от понимания процессов

секреции инсулина и действия как традиционных, так и новых сахароснижающих препаратов.

За 25 лет, прошедших после открытия K_{ATP} -каналов, представления о их роли в функционировании основополагающих клеточных про-

цессов, а также в разрывании патологических сдвигов и в действиях практически значимых лекарственных средств, кардинально изменились. В области диабетологической кардиологии, по-прежнему, сохраняют свою актуальность даль-

нейшие исследования сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины и в первую очередь изучение их влияния на митохондриальные K_{ATP} -каналы миокардиоцитов больных СД типа 2, страдающих ИБС. 

Литература

- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Medical Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1-11.
- The University group Diabetes Program. Part II: Mortality results. *Diabetes*. 1979; 19: 787-830.
- Engler R.L., Yellon D.M. Sulfonylurea K-ATP blockade in type II diabetes and Preconditioning in cardiovascular Disease. Time to reconsideration. *Circulation*. 1996; 94: 2297-2301.
- Topol E.J., Ellis S.G., Cosgrove D.M. et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation*. 1993; 87: 1489-1497.
- O'Keefe J.H., Blackstone E.H., Sergeant P., McCallister B.D. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1696-1703.
- O'Keefe J.H., Blackstone E.H., Sergeant P., McCallister B.D. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1696-1703.
- Garrant K.N., Hassinger N., Grill D.E. et al. Sulfonylurea drugs use is associated with increased early mortality during direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction among diabetic patients / *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 493A (abstr).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- Soran H., Barzangy B. and Younis N. The benefits of insulin therapy following acute myocardial infarction revisited. *QJM*. 2006; 99(9): 635-637.
- Geisen K., Vegh A., Krause E. et al. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Harm Metab Res*. 1996; 28: 496-507.
- Aschcroft F.M., Gribble F.M. ATP-sensitive K channels and insulin secretion: Their role in health and disease. *Diabetologia*. 1999; 42: 903-919.
- Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Вилков В.Г., Ахматова Ф.Д., Александрова В.К., Артамонова Н.В., Соловьева О.Е. и Дедов И.И. Амарил и «ишемический порог» у больных сахарным диабетом 2 типа с коронарной болезнью сердца // *Сахарный диабет*. 2002; 4.
- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124-1136.
- Baxter G.F., Ferdinandy P. Delayed preconditioning of myocardium: current perspectives, Basic res. *Cardiol*. 2001; 96: 329-344.
- Ostadal B., Ostadalova I., Dhalla N. Development of cardiac sensitivity to oxygen deficiency: comparative and ontogenetic aspects. *Physiol. Rev*. 1999; 79: 635-659.
- Meldrum D.R., Cleveland J.C.J., Sheridan B.C., Rowland R.T., Benerjee A., Harken A.H. Cardiac preconditioning with calcium: clinically accessible myocardial protection. *J Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1996; 112: 778-786.
- Mentzer R.M., Lasley R.D., Jessel A., Karmazyn M. Intracellular sodium hydrogen exchange. 18. Puddu P.E., Garlid K.D., Monti F. et al. Bimakalim: a promising KATP channel activating agent. *Cardiovasc Drug Rev*. 2000; 18: 25-46.
- Noma A. ATP regulated K-channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305: 147-148.
- Derek M.Y., Dana A. The preconditioning Phenomen: A Tool for the Scientist or a Clinical Reality? *Circ Res*. 2000; 87: 543-550.
- Gross G.J., Auchampach J.A. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning on dogs. *Circ. Res*. 1992; 70: 223-233.
- Auchampach J.A., Grover G.J., Gross G.J. Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate. *Cardiovasc. Res*. 1992; 26: 1054-1062.
- Yao Z., Gross G.J. Activation of ATP-sensitive potassium channels lowers threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Am. J. Physiol*. 1994; 267: H1888-H1894.
- Cohen M.V., Yang X.M. et al. Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K(ATP) channels. *Circ Res*. 2001; 89: 273-278.
- Cohen M.V., Baines C.P., Downey J.M. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor of KATP channel. *Annu Rev. Physiol*. 2000; 62: 79-109.
- Baines C.P., Cohen M.V., Downey J.M. Protein tyrosine kinase inhibitor, genistein, blocks preconditioning on isolated rabbit hearts. *Circ*. 1996; 94: 1-661.
- Mitchell M.B., Meng X. et al. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ res*. 1995; 76: 73-81.
- Maulik N., Watanabe M. et al. Ischemic preconditioning triggers the activation of MAP kinases and MARKAP kinase 2 in rat hearts. *FEBS Lett*. 1996; 396: 233-237.
- Baxter G., Goma F., Yellon D. Involvement of protein kinase C in the delayed cytoprotection following sublethal ischemia in rabbit myocardium. *Br J Pharmacol*. 1995; 115: 222-224.
- Qui Y., Tang X., Rizvi A. et al. Protein kinase C mediates late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. *Circulation*. 1996; 94(suppl): 1184.
- Marber M.S., Latehman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heart stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation*. 1993; 88: 1264-1272.
- Kuznya T., Hoshida S., Yamashita N. et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res*. 1993; 72: 1293-1299.
- Vegh A., Papp J., Parratt J. Prevention by dexamethasone of the marked antiarrhythmic effects of preconditioning induced 20 h after rapid cardiac pacing. *Br J Pharmacol*. 1994; 113: 1081-1082.
- Sun J., Tang X., Knowlton A., Park S., Qiu Y., Bolli R. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest*. 1995; 95: 388-403.
- Thomas S.M., Brugge J.S. Cellular function regulated by Src family kinases. *Annu Rev. Cell. Dev. Biol*. 1997; 13: 513-609.
- Ping P., Zhang J., Pierce W.M., Bolli R. Functional proteomic analysis of protein kinase C epsilon signaling complexes in the normal heart and during cardioprotection. *Circ Res*. 2001; 88: 59-62.
- Grover G.J. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (K_{ATP}) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997; 75: 309-315.
- Cohen M.V., Paucek P., Yarov-Yarovsky V. et al. Cardioprotective effects of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K-channels. *Circ Res*. 1997; 81: 1072-1082.
- Liu Y., Sato T., O'Rourke B., Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? *Circulation*. 1998; 97: 2463-2469.
- Patel D.J., Purcell H., Fox K.M. Cardioprotection by opening of the K_{ATP} channel in unstable angina: is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? *Eur Heart J*. 1999; 20: 51-57.
- Sato T., Sasaki N., O'Rourke B., Marban E. Nicorandil activates mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rabbit ventricular cells. *Circulation*. 1998; 98 (Suppl): I-343.
- Garlid K.D., Dos Santos P. et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2003; 1606: 1-21.
- Saks V., Dos Santos P. et al. Quantitative studies of enzyme - substrate compartmentation, functional coupling and metabolic channeling in muscle cells. *Mol. Cell. Biochem*. 1998; 184: 291-307.
- Klepzig H., Kober G., Matter C., Luus H., Schneider H., Boedeker K.H., Kiowski W., Amann F.W., Gruber D., Harris S., Burger W. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. *Eur Heart J*. 1999; 20: 439-446.
- Tomai F. et al. Effects of K_{ATP} channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon. *Eur Heart J*. 1999; 20: 196-202.
- Mocanu M.M., Maddok H.L., Baxter G.F. et al. Glimepiride, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation*. 2001; 103: 3111-3116.
- Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H., Hamasaki A., Kuwamura N., Yamada Y., Seino Y. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes research and Clinical Practice* 66S. 2004. S75-S78.
- Quast U., Stephan D., Bieger S., Russ U. The Impact of ATP-Sensitive K⁺ Channel Subtype Selectivity of Insuline Secretagogues for the Coronary Vasculature and the Myocardium. *Diabetes* 53 (Suppl. 3): S156-S164, 2004.

Ожирение и избыточная масса тела: болезнь и преболезнь?

М.Ю. ДРОБИЖЕВ

ММА им. И.М. Сеченова

Данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют об одновременном росте распространенности лиц с избыточной массой тела и ожирением (2, 5, 6, 20, 32). Сообщается об их связи с повышенным риском одних и тех же соматических заболеваний (сердечно-сосудистые, эндокринные, патология суставов и т.д.) (15, 18).

Избыточная масса тела (ИзМТ) рассматривается не в качестве клинически самостоятельного состояния, а исключительно как преболезнь («предожирение»), этап формирования ожирения (10, 11, 22). Между тем множатся публикации, в которых указывается на существенные расхождения между рассматриваемыми состояниями не только по особенностям влияния на показатели заболеваемости различной патологией (17), смертности (16, 28), обращаемости за медицинской помощью (13, 31), но и по месту жительства подверженных лиц (19), их полу (14, 30), уровню образования (26) и доходов (14).

Соответственно, представляется актуальным провести исследование, направленное на сравнительное изучение лиц с ИзМТ и ожирением. Реальную основу для такого исследования представляет база данных крупной отечественной эпидемиологической программы «КОМПАС» (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), проведенной в 2002 году в России (3, 7). В рамках этой про-

граммы были изучены больные в 29 городах Российской Федерации от Санкт-Петербурга до Владивостока, обратившиеся за помощью более чем к 800 неврологам, кардиологам и терапевтам, работающим в медицинских учреждениях различного типа (поликлиники, клинические больницы и госпитали, городские, областные и республиканские диспансеры, клинические отделения научно-исследовательских центров). База данных этого исследования содержит сведения о массе тела и росте больных, диагнозы заболеваний, количество посещений медицинских учреждений за год, демографические и целый ряд иных данных, включая сведения о психическом состоянии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования вычислялся индекс массы тела (ИМТ). В дальнейшем все больные были разделены на две группы. Первую из них составили пациенты (n) с ИзМТ ($25,0 \leq \text{ИМТ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$). Вторую – больные (n_1), страдающие ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$). Группы сопоставлялись по месту наблюдения (город); демографическим характеристикам (пол, возраст, семейное положение, уровень образования, род занятий, наличие инвалидности); особенностям медицинского маршрута (специалистом какого профиля наблюдался на момент включения в исследование, амбулаторно или в стационаре, как часто в течение предшествующего обследованию года обращался за помощью в

амбулаторно-поликлинические учреждения или госпитализировался); соматическому (диагнозы соматических заболеваний, тяжесть состояния, оцениваемая самим пациентом и его врачом по визуальной аналоговой шкале VAS (шкала представляет собой линию длиной 100 мм, на которой точкой отмечается представление о состоянии здоровья, при этом отметка 100 мм соответствует наилучшей оценке, 0 мм – наилучшей), и психическому состоянию (психическая патология, известная лечащему врачу, психотравмирующие ситуации, сумма баллов по шкале депрессий Центра эпидемиологических исследований США – CES-D (2), лечение психотропными препаратами).

Сравнение качественных показателей осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат, количественных – двухвыборочного теста Колмогорова–Смирнова. При этом из анализа исключались случаи с пропущенными данными. Поэтому каждый раз при сравнении больных указывали число пациентов, вошедших в группу (n и n_1). Вычисления проводили с помощью программы Statistica for Windows (StatSoft Inc. 1995-1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В программу включен 10541 пациент. Их характеристика описывалась ранее в ряде публикаций (3, 7). У 9941 больного имеются данные о росте и массе тела. Из этого числа наблюдений у 3763 (38%) пациентов отмечена ИзМТ (средний ИМТ = $27,1 \pm 1,4 \text{ кг/м}^2$, ме-

диана 27,0 кг/м²), а у 2026 (20%) – ожирение (средний ИМТ = 33,7 ± 4,1 кг/м², медиана ИМТ = 32,5). Таким образом, соотношение между наблюдениями с ИзМТ и ожирением составляет 1,9 : 1. Причем это соотношение воспроизводится в подавляющем большинстве городов. Так, наблюдения, отобранные в 23 городских центрах, вносят одинаковый вклад в состав двух изученных групп (с ИзМТ и ожирением) (таблица 1).

Значительно больше различий обнаруживается при сопоставлении изученных групп по остальным показателям. Так, среди пациентов с ИзМТ чаще встречаются мужчины, лица, состоящие в браке, с незаконченным высшим и высшим образованием, служащие, занимающиеся творческим трудом, рабочие, учащиеся (таблица 2).

Среди больных ожирением преобладают женщины, вдовы и вдовцы, лица с неполным средним, средним и средним специальным образованием, пенсионеры, неработающие инвалиды. Кроме того, пациенты с этим заболеванием чаще имеют вторую группу инвалидности. Группы достоверно отличаются и по возрасту обследованных. Однако пациенты с ИзМТ моложе в среднем всего на 2 года.

Больные с ИзМТ встречаются чаще в неврологической и терапевтической практике (таблица 3).

Они же чаще наблюдаются амбулаторно. Пациенты с ожирением встречаются в кардиологической практике и чаще находятся в стационаре.

Больные с ИзМТ и ожирением отличались и по особенностям медицинского маршрута в течение года, предшествующего обследованию (таблица 4).

Первые из них (с ИзМТ) реже, а вторые чаще обращались за помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения и госпитализировались.

Существенные отличия распространяются и на соматическое состояние обследованных (таблица 5).

Так, у пациентов с ИзМТ чаще отмечались такие сравнительно легкие диагнозы, как «острое

Таблица 1. Распределение пациентов по изученным группам в различных городах

Города, в которых были отобраны пациенты для исследования	ИзМТ, абс. кол-во (доля в %); n = 3763	Ожирение, абс. кол-во (доля в %); n ₁ = 2026	p
Москва	797 (21)	406 (20)	0,31
Санкт-Петербург	435 (12)	230 (11)	0,81
Екатеринбург	79 (2)	31 (2)	0,13
Челябинск	76 (2)	42 (2)	0,89
Пермь	43 (1)	19 (1)	0,47
Уфа	75 (2)	41 (2)	0,94
Ижевск	68 (2)	40 (2)	0,65
Нижний Новгород	134 (4)	102 (5)	0,01
Казань	76 (2)	26 (1)	0,04
Пенза	70 (2)	37 (2)	0,93
Самара	136 (4)	69 (3)	0,68
Волгоград	72 (2)	32 (2)	0,36
Тольятти	71 (2)	50 (3)	0,14
Саратов	70 (2)	49 (2)	0,15
Ростов-на-Дону	212 (6)	126 (6)	0,37
Краснодар	139 (4)	103 (5)	0,01
Красноярск	116 (3)	67 (3)	0,64
Иркутск	49 (1)	24 (1)	0,70
Новосибирск	151 (4)	77 (4)	0,69
Кемерово	72 (2)	65 (3)	0,04
Барнаул	82 (2)	33 (2)	0,15
Томск	75 (2)	58 (3)	0,04
Омск	144 (4)	77 (4)	0,96
Тюмень	72 (2)	15 (1)	< 0,001
Воронеж	151 (4)	64 (3)	0,10
Рязань	68 (2)	41 (2)	0,56
Липецк	85 (2)	55 (3)	0,28
Ярославль	80 (2)	32 (2)	0,15
Владивосток	65 (2)	24 (1)	0,11

Таблица 2. Сопоставление пациентов изученных групп по демографическим показателям

Демографические показатели	ИзМТ, абс. кол-во (доля в %); сред. ± станд. откл.	Ожирение, абс. кол-во (доля в %); сред. ± станд. откл.	p
Средний возраст, годы (n = 3095, n ₁ = 1640)	51,7 ± 13,4	54,0 ± 12,0	< 0,001
Пол, жен./муж. (n = 3706, n ₁ = 2001)	2129 (57) / 1577 (43)	1501 (75) / 500 (25)	< 0,001
Семейное положение (n = 3730, n ₁ = 2004)			
состоят в браке	2479 (67)	1266 (63)	0,01
в разводе	457 (12)	226 (11)	0,28
вдовы и вдовцы	470 (13)	366 (18)	< 0,001
не состоят в браке	324 (9)	146 (7)	0,07
Образование (n = 3749, n ₁ = 2024)			
неполное среднее	239 (6)	166 (8)	0,01
среднее и среднее специальное	1686 (45)	1034 (51)	< 0,001
незаконченное высшее	190 (5)	78 (4)	0,04
высшее	1634 (44)	746 (37)	< 0,001
Занятость (n = 3728, n ₁ = 2005)			
служащие	1333 (36)	649 (32)	0,01
бизнесмены	111 (3)	44 (2)	0,08
творческий труд	114 (3)	40 (2)	0,02
руководители	323 (9)	149 (6)	0,11
пенсионеры	908 (24)	616 (31)	< 0,001
рабочие	588 (16)	275 (14)	0,04
учащиеся	27 (1)	4 (0,2)	0,01
безработные	86 (2)	57 (3)	0,22
неработающие инвалиды	238 (6)	171 (9)	0,003
Инвалидность (n = 3555, n ₁ = 1906)			
3 группы	187 (5)	118 (6)	0,15
2 группы	624 (18)	441 (38)	< 0,001
1 группы	19 (1)	12 (1)	0,66

Таблица 3. Сопоставление пациентов по специальности врача, включившего их в исследование, и характеру учреждения (амбулаторное / стационарное)

Включены в исследование	ИзМТ, абс. кол-во (доля в %)	Ожирение, абс. кол-во (доля в %)	P
врачом (n = 3440, n ₁ = 1845)			
неврологом	852 (25)	409 (22)	0,03
кардиологом	1097 (32)	689 (37)	< 0,001
терапевтом	1491 (43)	747 (41)	0,05
в учреждении (n = 3540, n ₁ = 1903)			
амбулаторном / стационарном	2632 (74) / 908 (26)	1253 (66) / 650 (34)	< 0,001

Таблица 4. Сопоставление пациентов по особенностям медицинского маршрута в течение года, предшествующего исследованию

Особенности медицинского маршрута	ИзМТ, абс. кол-во (доля в %), сред. ± станд. откл.	Ожирение, абс. кол-во (доля в %), сред. ± станд. откл.	P
Обращались в поликлиники (n = 3318, n ₁ = 1774)	2685 (81)	1476 (83)	0,05
Число посещений (n = 3736, n ₁ = 2026)	3,3 ± 4,5	3,8 ± 5,5	0,001
Стационарировались (n = 3281, n ₁ = 1794)	1123 (34)	709 (40)	< 0,001
Число госпитализаций (n = 3763, n ₁ = 2026)	0,4 ± 0,7	0,5 ± 0,8	< 0,001

заболевание верхних дыхательных путей» и «синдром вегетативной дистонии». Напротив, у больных ожирением чаще встречается более тяжелая патология: артериальная гипертензия, стабильная стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз,

хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости сердца, сахарный диабет 2 типа (больные, не получающие инсулин), дисциркуляторная энцефалопатия, остеохондроз позвоночника, онкологические заболевания. С этими различия-

ми полностью совпадают данные оценки соматического состояния по VAS. Так, пациенты с ИзМТ и их врачи оценивали это состояние как более легкое, а больные ожирением и их доктора – как более тяжелое.

Достаточно многочисленны и отличия в психическом состоянии больных (таблица 6).

Прежде всего, это касается средней суммы баллов CES-D. Этот показатель не только ниже у пациентов с ИзМТ, но и свидетельствует об отсутствии у многих из них депрессии (< 19 баллов). Кроме того, в анамнезе у этих больных реже отмечаются психотравмирующие ситуации, имевшие место более года назад. Пациенты с ИзМТ реже лечились психотропными препаратами, включая барбитураты, средства растительного происхождения и транквилизаторы. Эти больные чаще и в больших количествах употребляют алкоголь, продолжают курить, выкуривая больше сигарет в течение дня.

Напротив, суммы баллов CES-D у больных ожирением корреспон-

Таблица 5. Сопоставление пациентов по особенностям соматического состояния

Соматическое состояние	ИзМТ, абс. кол-во (доля в %), сред. ± станд. откл.	Ожирение, абс. кол-во (доля в %), сред. ± станд. откл.	P
Диагнозы (n = 1941, n ₁ = 3600)			
артериальная гипертензия	1943 (54)	1399 (72)	< 0,001
острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия	155 (4)	82 (4)	0,89
стабильная стенокардия напряжения	640 (18)	439 (23)	< 0,001
постинфарктный кардиосклероз	388 (11)	213 (11)	0,82
атеросклеротический кардиосклероз	579 (16)	389 (20)	< 0,001
хроническая сердечная недостаточность	405 (11)	311 (16)	< 0,001
нарушения ритма и проводимости сердца	461 (13)	342 (18)	< 0,001
сахарный диабет 1 типа	26 (1)	15 (1)	0,83
сахарный диабет 2 типа на инсулинотерапии	56 (2)	35 (2)	0,49
сахарный диабет 2 типа (больные не получают инсулин)	199 (6)	177 (9)	< 0,001
язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	319 (9)	143 (7)	0,06
хроническая обструктивная болезнь легких	382 (11)	218 (11)	0,48
острое заболевание верхних дыхательных путей	454 (13)	170 (9)	< 0,001
дисциркуляторная энцефалопатия	841 (23)	581 (30)	< 0,001
острое нарушение мозгового кровообращения и его последствия	160 (4)	99 (5)	0,27
синдром вегетативной дистонии	669 (19)	239 (12)	< 0,001
остеохондроз позвоночника	1767 (49)	1049 (54)	< 0,001
синдром паркинсонизма	27 (1)	18 (1)	0,48
травматическое поражение головного мозга и его последствия	166 (5)	72 (4)	0,11
онкологическое заболевание	51 (1)	41 (2)	0,05
Тяжесть (мм VAS)			
оценка врача (n = 1895, n ₁ = 3516)	46,7 ± 19,0	50,7 ± 17,8	< 0,001
оценка пациента (n = 1941, n ₁ = 3642)	50,5 ± 19,6	53,7 ± 19,1	< 0,001



Когда
стройность
означает
здоровье!

Меридиа® 

Клинически доказано:

-  Эффективное снижение и длительное удержание веса¹
-  Нормализация липидного обмена и повышение чувствительности к инсулину²
-  Улучшение репродуктивного здоровья³
-  Высокая безопасность применения, подтвержденная в более чем 100 исследованиях

10 лет клинической практики
19 миллионов пациентов
80 стран мира

Есть средство
есть меньше!

МЕРИДИА® Сибутрамин. Регистрационный номер: П N 012145/01 от 26.02.2006.

Каждая капсула содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрата 10 или 15 мг. Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения ожирения. Сибутрамин проявляет свое действие in vivo за счет своих метаболитов, являющихся вторичными и первичными аминами. Ингибирует обратный захват моноамина (прежде всего серотонина и норадреналина) и снижает потребность в пище (увеличивает чувство насыщения) за счет изменения (увеличения синергических взаимодействий) центральных норадренергических и 5-HT функций и увеличивает термогенез, опосредованно активируя бета-3 адrenoцепторы, также воздействует на бурую жировую ткань. **Показания к применению:** алиментарное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более; алиментарное ожирение с ИМТ 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом типа 2 или дислипидотемией. **Способ применения и дозы:** в качестве начальной дозы ежедневно следует принимать 1 капсулу Меридиа 10 мг. При снижении веса более чем на 2 кг за 4 недели, суточная доза может быть увеличена до 15 мг. Капсулы следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды). Препарат можно принимать как натощак, так и сочетать с приемом пищи. Длительность лечения Меридиа не должна превышать 2 года, поскольку в отношении более продолжительного периода приема препарата данные об эффективности и безопасности отсутствуют. **Противопоказания:** установленная повышенная чувствительность к сибутрамину или к другим компонентам препарата; наличие органических причин ожирения; нервная анорексия или нервная булимия; психические заболевания; синдром Жиль де ля Туретта; одновременный прием или период менее чем через 2 недели после отмены приема ингибиторов МАО, а также при применении других препаратов, действующих на центральную нервную систему; при психических расстройствах (например, антидепрессанты, нейролептики), при нарушении сна (триптофан), при применении других препаратов для снижения массы тела; установленные ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), наличие inadequately контролируемой артериальной гипертензии (АД-145/90 мм.рт.ст.), тиреотоксикоз; тяжелые нарушения функции печени или почек; доброкачественная гиперплазия простаты, фибромиома матки, глаукома; установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость; беременность и период кормления грудью. Не следует применять данный препарат пациентам в возрасте до 18 лет и старше 65 лет в связи с отсутствием достаточного клинического опыта. С осторожностью следует назначать препарат при следующих состояниях: зрительная, хроническая недостаточность кровообращения, заболевания коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), холелитиаз, артериальная гипертензия (контролируемая и в анамнезе), неврологические нарушения, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), нарушение функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторные и вербальные тики в анамнезе. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** одновременное применение ингибиторов СYP3A4 - фермента (кетоназол, зитримидин, тропандомицин, циклоспорин) и сибутрамина приводит к повышению в плазме концентрации метаболитов сибутрамина. Рифампицин, макролиды, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорить метаболизм сибутрамина. Меридиа не следует применять с препаратами, повышающими уровень серотонина в плазме. Так называемый серотониновый синдром может развиваться в редких случаях при одновременном применении препаратов для лечения депрессии (блокаторы обратного захвата серотонина), определенных препаратов для лечения мигрени (суматрипан, дигидроэрготамин), сильнодействующих анальгетиков (пентазон, петицин, фентанил) или противоопухолевых препаратов (доксирумотин). **Токсическое действие:** чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Слабость во рту и бессонница, иногда головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, изменение вкуса, тахикардия, сердцебиение, повышение АД, вазодилатация, потеря аппетита и запор, иногда тошнота и обострение геморроя, потливость. В единичных случаях: дисменорея, отеки, гриппоподобный синдром, зуд кожи, боль в спине, боль в животе, пароксизмальное повышение аппетита, жажда, ринит, депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, тревожность, раздражительность, нервозность, острый интерстициальный нефрит, кровотечения, пурпура Шенлейн-Геноха, судороги, тромбоцитопения, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, острый психоз. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство компании Эбботт.

Информация для медицинских сотрудников (не для пациентов).

1. B Hansen DL, Toubro S, et al. The effect of Sibutramine on Energy Expenditure and Appetite During Chronic Treatment without Dietary Restriction. Int. J. Obes. 1999;23:1016-1029.

2. WPT James for the STORM Study Group, Lancet 2000; 356: 2119-25

3. Сметыч В.Л., Чернуха Г.Е. "Применение сибутрамина (Меридиа) у больных с ожирением и нарушением функции яичников". Проблемы репродукции, 2002, №1

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11А.
тел.: (495) 258-42-70, www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life

Таблица 6. Сопоставление пациентов по показателям психического состояния

Показатели психического состояния	ИЗМТ, абс. кол-во (доля в %), сред. ± станд. откл.	Ожирение, м абс. кол-во (доля в %), сред. ± станд. откл.	p
Психические заболевания в анамнезе (n = 2824, n ₁ = 1573)	54 (2)	34 (2)	0,78
Сумма баллов CES-D (n = 3694, n ₁ = 1982)	18,8 ± 9,5	20,3 ± 10,2	< 0,001
Психотравмирующие ситуации (n = 3763, n ₁ = 2026) в том числе:	3388 (90)	1855 (92)	0,06
более года назад	2074 (55)	1184 (58)	0,02
менее года назад	2272 (60)	1172 (58)	0,06
Терапия психотропными препаратами (n = 3512, n ₁ = 1900) в том числе:	1909 (54)	1135 (60)	< 0,001
барбитуратами и средствами растительного происхождения	1454 (41)	855 (45)	0,01
транквилизаторами	817 (23)	228 (33)	0,001
антидепрессантами	179 (5)	107 (6)	0,40
антипсихотиками	50 (1)	23 (1)	0,52
Употребление алкоголя в неделю (n = 3723, n ₁ = 2105):			
отрицается	2192 (59)	1408 (70)	< 0,001
менее 0,5 бутылки водки или 1 бутылки вина, или 7 бутылок пива	1209 (32)	492 (25)	< 0,001
менее 1 бутылки водки или 2 бутылок вина, или 15 бутылок пива	221 (6)	62 (3)	< 0,001
менее 2 бутылок водки или 4 бутылок вина, или 20 бутылок пива	75 (2)	28 (1)	0,06
более 2 бутылок водки или 4 бутылок вина, или 20 бутылок пива	26 (1)	15 (1)	0,95
Курение (n = 3741, n ₁ = 2015)			
отрицается	2496 (67)	1577 (78)	< 0,001
прекращено	444 (12)	166 (8)	< 0,001
продолжается	801 (21)	282 (14)	< 0,001
среднее количество сигарет на одного больного в день (n = 3720, n ₁ = 2010)	3,0 ± 7,0	1,7 ± 5,2	< 0,001

дируют о наличии у многих из них депрессивного состояния (≥ 19 баллов). Обращает на себя внимание, что у них чаще отмечаются психотравмирующие ситуации, имевшие место более года назад. Однако они реже лечились психотропными препаратами, включая барбитураты, средства растительного происхождения и транквилизаторы. Эти больные реже и в меньших количествах употребляют алкоголь, никогда не курили или оставили эту привычку, выкуривают меньше сигарет в течение дня.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Некоторые результаты исследования соответствуют представлениям об ИЗМТ как об этапе формирования ожирения. Действительно, в указанную концепцию укладывается меньший возраст пациентов с ИЗМТ, сравнительная легкость соматической патологии, более редкие обращения за медицинской помощью (включая госпитализацию), продолжение участия в трудовой деятельности. В то же время, исходя из концепции преожирения, очень трудно объяснить другие особенности наблюдений пациентов с ИЗМТ.

Напомним, что указанные группы пациентов отделяет друг от друга в среднем всего лишь 2 года жизни. При этом среди пациентов с ИЗМТ чаще встречаются мужчины, лица, состоящие в браке. Эти больные более образованы, заняты трудовой деятельностью, сопряженной с высоким уровнем оплаты. Кроме того, пациенты с ИЗМТ наблюдаются иными специалистами (неврологами и терапевтами), нежели лица, страдающие ожирением. Нельзя не обратить внимания на то, что больные с ИЗМТ менее подвержены депрессии, длительному стрессу, реже принимают психотропные препараты, зато употребляют больше алкоголя и чаще курят. Важно, что на некоторые из указанных особенностей уже обращали внимание авторы ряда публикаций. Так, упоминается о преобладании среди пациентов с ИЗМТ лиц мужского пола (14, 30) с высоким уровнем образования (26) и доходов (14).

Таким образом, закономерно предположить, что ИЗМТ не всегда является переходящим этапом развития ожирения. Достаточно часто в практике врачей наиболее распространенных специальностей (неврологов, кардиологов,

терапевтов) встречается ситуация, когда ИЗМТ является стабильным клинически самостоятельным состоянием. Возможно, именно поэтому появляются уже упомянутые выше данные о существенных расхождениях между ожирением и ИЗМТ не только по особенностям влияния на показатели заболеваемости различной патологией (17), смертности (16, 28), обращаемости за медицинской помощью (13, 31), но и по месту жительства подверженных лиц (19), их полу (14, 30), уровню образования (26) и доходов (14).

Клиническая самостоятельность ИЗМТ требует, однако, дальнейшего подтверждения. При этом особый интерес представляет вопрос о существовании особых, не свойственных ожирению, механизмов формирования этого состояния. В этом отношении большое значение приобретают сравнительно недавно появившиеся данные о взаимосвязи между ИЗМТ, ожирением и психической патологией. Так, предполагается, что ожирение формируется у больных депрессиями, протекающими с явлениями ангедонии (24). При этом пациен-

ты «используют» гедонистические свойства пищи и в силу длительности и стойкости депрессивного состояния попадают в зависимость от еды (аддикция к пище). В то же время ИзМТ обнаруживает связь с тревожными расстройствами, протекающими в виде периодически повторяющихся острых приступов паники (паническое расстройство) (27). При этом, по всей видимости, пища играет роль своеобразного успокаивающего средства.

Интересно, что представленные в настоящем исследовании данные не только укладываются, но и дополняют указанные предположения. Действительно, у значительной части больных ожирением обнаруживается неблагоприятный социально-экономический фон за счет низкого уровня образования, отсутствия занятости, вынужденного одиночества. Эти обстоятельства, безусловно, являются мощными психотравмирующими факторами. Неслучайно, в большинстве наблюдений отмечается депрессия. Причем о субъективной тяжести состояния свидетельствует не только оценка по VAS, но и частое использование доступных вне психиатрической сети психотропных препаратов растительного происхождения, а также барбитуратов и транквилизаторов.

Между тем депрессия часто сопровождается усилением аппетита, повышающегося за счет нарушения обмена в ЦНС некоторых нейротрансмиттеров-моноаминов (в частности, серотонина, норадреналина и дофамина). Нельзя сбрасывать со счетов и упомянутое выше «сознательное» увеличение объема принимаемой жирной пищи из-за того, что последняя обладает гедонистическими свойствами, т. е. способностью улучшать настроение (23, 35), в том числе за счет активации опиоидной системы (21). В результате возможно формирование психологической зависимости от пищи – так называемой аддикции (4). При этом важно, что пища и доступные больным психоактивные вещества (такие, как алкоголь и никотин) эксплуатируют одну и ту же систему подкрепления (24). В результате,

как это наблюдается в настоящем исследовании, больные ожирением значимо реже употребляют алкоголь и курят.

Пациенты с ИзМТ обнаруживают, по крайней мере, в настоящем исследовании меньшую подверженность депрессиям и стрессу, что хорошо соотносится с их достаточно благополучным социальным статусом. В то же время у них выявляется высокая распространенность синдрома вегетативной дистонии. Между тем этот диагноз вплоть до настоящего времени используется вне психиатрической сети для обозначения панического расстройства (1). Если учесть, что это расстройство определяется дефицитом серотонина, то становится понятным, почему больные могут в качестве самопомощи прибегать к употреблению высококалорийных продуктов, содержащих наряду с большим количеством жира углеводы, которые усиливают выработку указанного моноамина (23, 35). При этом наряду с пищей в качестве доступных успокаивающих средств они используют еще и алкоголь, а также никотин.

Переходя теперь от предположений к практическим выводам, следует отметить, что представленные данные позволяют наметить ряд возможных рекомендаций относительно курации ИзМТ и ожирения у изученного контингента больных. Так, при лечении этих состояний целесообразно шире использовать возможности консультативной психиатрической помощи, включая назначение психофармакотерапии. В силу рассмотренных особенностей патогенеза ИзМТ и ожирения (нарушение центральных механизмов регуляции аппетита) больные будут обнаруживать низкую приверженность рекомендованной диете. В этой ситуации хотя бы на первом этапе терапии может быть показано назначение медикаментозных средств. Между тем изученным больным явно противопоказаны амфетамины, зачастую включаемые в биологически активные добавки. Последние, являясь наркотиками, могут провоцировать тревогу, включая панические атаки (12), что вряд

ли «подойдет» пациентам с ИзМТ. Кроме того, больные, страдающие аддикцией, способны менять одну зависимость на другую (33). Это делает амфетамины весьма опасными средствами при лечении ожирения.

С учетом возможного патогенеза ИзМТ и ожирения, орлистат в рассматриваемой ситуации является лишь симптоматическим средством. Действительно, терапевтическое действие препарата осуществляется в просвете желудка и тонкого кишечника и сводится к блокированию расщепления жиров пищи, а соответственно, к затруднению их всасывания (8). Соответственно, орлистат мало подходит для лечения центральных механизмов развития ожирения, связанных с хроническим перееданием, которое, в свою очередь, возникает из-за нарушения скорости реакции насыщения. Возможно, что именно с этим обстоятельством связана меньшая эффективность этого препарата в сравнении с другими медикаментозными средствами, зафиксированная в ходе недавно проведенного мета-анализа исследований, посвященных длительной терапии ожирения (29).

Механизм действия сибутрамина (оригинальный препарат – Меридиа®) связан с ингибированием обратного захват моноаминов (серотонина и норадреналина), а его активные метаболиты воздействуют аналогичным образом на обмен дофамина (9). Увеличение содержания этих моноаминов в ядрах гипоталамуса приводит к восстановлению нормальной скорости возникновения чувства насыщения. Пациент испытывает ощущение сытости раньше и за счет этого перестает переедать. Кроме того, механизм действия сибутрамина во многом аналогичен психофармакологическим свойствам антидепрессантов, ингибирующим обратный захват серотонина. Соответственно, с патогенетической точки зрения центральный механизм действия сибутрамина, потенциально возможные (хотя бы и умеренные) антидепрессивные и противотревожные



эффекты препарата делают его предпочтительным при лечении ИзМТ и ожирения у рассматриваемого контингента пациентов.

Данные проведенного исследования позволяют рассчитывать примерное количество больных, наблюдающихся врачами наиболее распространенных специальностей (неврологи, кардиологи, терапевты) и имеющие показания для назначения сибутрамина (ожирение с ИМТ 30 кг/м² и более; ИзМТ 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом типа 2 или дислиппротеинемией) (9). К таким больным относятся 20% от

числа всех обследованных, страдающих ожирением. Медиана ИМТ пациентов с ИзМТ свидетельствует о том, что у половины из них (1881 наблюдений) этот показатель составляет 27 и более кг/м². Если учесть, что у 60% из этих 1881 случая может наблюдаться дислиппротеинемия (25), то к больным ожирением следует добавить еще 1128 пациентов (или чуть более 10% от всех обследованных), имеющих показания для назначения сибутрамина. Наконец, к этому числу следует добавить около 100 (по приблизительной оценке) человек с ИМТ более 27 кг/м²,

страдающих сахарным диабетом. Таким образом, показания для назначения сибутрамина имеют до 30% от числа обследованных, обратившихся за помощью к врачам наиболее распространенных специальностей (неврологи, кардиологи, терапевты).

Завершая обсуждение результатов исследования, следует указать на потребность создания перспективной программы по мерам социальной поддержки пациентам с ожирением, что позволит сгладить воздействие существующего у них неблагоприятного социально-экономического фона. 

Литература

1. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки (неврологические и психофизиологические аспекты). М.: Институт медицинского маркетинга, 1997. 340 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования // Терапевтический архив. 2007; Т. 79, №10: 28-32.
3. Дробижев М.Ю., Шамшурина Н.Г., Макух Е.А., Айду Ф.А. Депрессивные состояния в общей медицине: вопросы клинико-экономического анализа // Экономист лечебного учреждения. 2006; №1: 37-43.
4. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Социодинамическая психиатрия / Под ред. В.В. Макарова. (Библиотека психологии, психоанализа, психотерапии). М.-Екатеринбург: Академический Проект; Деловая книга, 2000. 463 с.
5. Кылбанова Е.С., Малютина С.К., Насонова В.Н., Никитин Ю.П. 10-летние тренды показателей массы тела у мужчин и женщин Новосибирска (1985-1995 гг.) // Терапевтический архив. 2005; Т. 77, № 3: 64-67.
6. Медик В.А., Вебер В.Р., Рубанова М.П., Копина М.Н., Казымов М.С., Бачманов А.А., Шматко Д.П., Захарова Ю.В., Мишкина М.Ю. Распространенность артериальной гипертензии и ассоциированных с ней факторов риска у лиц разного пола и возраста // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007; № 5: 3-5.
7. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общепедиатрической практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004; № 1: 48-54.
8. Описание препарата Ксеникал. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 2008. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/xenical.htm.
9. Описание препарата Меридиа. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 2008. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/meridia.htm.
10. Погожева А.В. Диетологические аспекты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с избыточной массой тела // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2004; 3(6): 295-298.
11. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. http://medbook.medicina.ru/index.html?id_level=631
12. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Х., Хайнман С.Е. (ред.) Наркология: Пер. сангл. 2-е изд., испр. М.; СПб.: Издательство «Бинном» – «Невский Диалект», 2000. 320 с.
13. Bowie J.V., Juon H.S., Cho J., Rodriguez E.M. Factors associated with overweight and obesity among Mexican Americans and Central Americans: results from the 2001 California Health Interview Survey. *Prev Chronic Dis.* 2007 Jan; 4(1): A10.
14. Brown A., Siahpush M. Risk factors for overweight and obesity: results from the 2001 National Health Survey. *Public Health.* 2007 Aug; 121(8): 603-13.
15. Cosin Aguilar J., Hernández Martínez A., Masramón Morell X., Aristegui Urrestarazu R., Aguilar Llopis A., Zamorano Gómez J.L., Armada Peláez B., Rodríguez Padial L. [Overweight and obesity in hypertensive Spanish patients. The CORONARIA study] *Med Clin (Barc).* 2007 Nov. 10; 129(17): 641-5.
16. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2007 Nov. 7; 298(17): 2028-37.
17. Gregg E.W., Cheng Y.J., Narayan K.M., Thompson T.J., Williamson D.F. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med.* 2007 Nov; 45(5): 348-52.
18. Harding S., Maynard M.J., Cruickshank K., Teyhan A. Overweight, obesity and high blood pressure in an ethnically diverse sample of adolescents in Britain: the Medical Research Council DASH study. *Int J Obes (Lond).* 2008 Jan; 32(1): 82-90.
19. Heim I., Leontić K., Gostović M.J. [Obesity and overweight in Croatia] *Acta Med Croatica.* 2007 Jun; 61(3): 267-73.
20. Jafar T.H., Chaturvedi N., Pappas G. Prevalence of overweight and obesity and their association with hypertension and diabetes mellitus in an Indo-Asian population. *CMAJ.* 2006 Oct. 24; 175(9): 1071-7.
21. Jarosz P.A. The effect of kappa opioid receptor antagonism on energy expenditure in the obese Zucker rat. *Biol Res Nurs.* 2007 Apr; 8(4): 294-9.
22. Lahmam A., Baali A., Hilali M.K., Cherkaoui M., Chapuis-Lucciani N., Boetsch G. Obesity, overweight and body-weight perception in a High Atlas Moroccan population. *Obes Rev.* 2008 Mar; 9(2): 93-9.
23. Martin-Du Pan R.C., Wurtman R.J. [The role of nutrition in the synthesis of neurotransmitters and in cerebral functions: clinical implications] *Schweiz Med Wochenschr.* 1981 Sep; 26; 111(39): 1422-34.
24. McIntyre R.S., McElroy S.L., Konarski J.Z., Soczynska J.K., Bhatta A., Castel S., Wilkins K., Kennedy S.H. Substance use disorders and overweight / obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry.* 2007 Sep; 68(9): 1352-7.
25. Must A., Spadano J., Coakley E. H., Field A. E., Colditz G., Dietz W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999; 282: 1523-1529.
26. Papadimitriou A., Fytanidis G., Papadimitriou D.T., Priftis K.N., Nicolaidou P., Fretzayas A. Prevalence of overweight and obesity in young Greek men. *Obes Rev.* 2008 Mar; 9(2): 100-3.
27. Pickering R.P., Grant B.F., Chou S.P., Compton W.M. Are overweight, obesity, and extreme obesity associated with psychopathology? Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry.* 2007 Jul; 68(7): 998-1009.
28. Ringbäck Weitoft G., Eliasson M., Rosén M. Underweight, overweight and obesity as risk factors for mortality and hospitalization. *Scand J Public Health.* 2008 Mar; 36(2): 169-76.
29. Rucker D., Padwal R., Li S.K., Curioni C., Lau D.C. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007 Dec. 8; 335(7631): 1194-9.
30. Ruiz-Arregui L., Castillo-Martínez L., Orea-Tejeda A., Mejía-Arango S., Miguel-Jaimes A. Prevalence of self-reported overweight-obesity and its association with socioeconomic and health factors among older Mexican adults. *Salud Publica Mex.* 2007; 49 Suppl 4: S482-7.
31. Ruser C.B., Sanders L., Brescia G.R., Talbot M., Hartman K., Vivieros K., Bravata D.M. Identification and management of overweight and obesity by internal medicine residents. *J Gen Intern Med.* 2005 Dec; 20(12): 1139-41.
32. Sheffer R., Calderon-Margalit R. Trends in overweight, obesity and blood pressure among Israeli working adults-implications for public health. *Eur J Public Health.* 2008 Apr; 18(2): 121-511.
33. Thormodsen M., Hjortdahl P., Farbro T., Jacobsen O.V., Nenningsland J.B., Nielsen B.B., Nielsen B.B. [From valium to the happy pill?] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1999 Jun. 10; 119(15): 2157-60.
34. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Sheen A.J., Ziegler O., Rossner S., for the RIO-Europe study group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study // *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
35. Wurtman R.J. Effects of foods on the brain. Possible implications for understanding and treating Tourette syndrome. *Adv Neurol.* 1992; 58: 293-301.

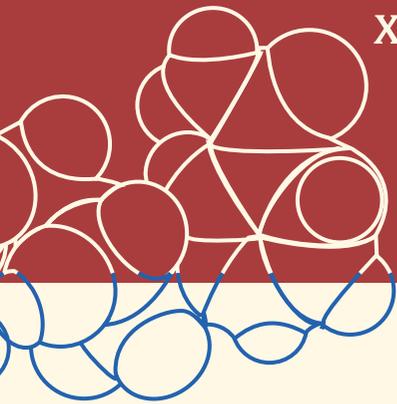
XI Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов

Питание и здоровье

В рамках конгресса состоится III Всероссийская научно-практическая конференция детских диетологов

30 ноября-2 декабря 2009 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН САС СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)



Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Российская академия медицинских наук
- НИИ питания РАМН
- Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов

Научная программа Конгресса

- Организация диетологической помощи населению Российской Федерации
- Демографические аспекты диетологии и нутрициологии
- Оптимизация питания здорового человека
- Вопросы лечебного питания в клинической практике
- Актуальные вопросы детской диетологии
- Питание лиц, занимающихся спортом, и профессиональных спортсменов
- Инновационные технологии в пищевой индустрии
- Образовательные программы в области здорового и лечебного питания

К участию в работе Конгресса приглашены:

- Международный Союз наук о питании (International Union of Nutritional Sciences)
- Европейская Федерация ассоциаций диетологов (European Federation of the Associations of Dietitians)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Федеральный институт оценки риска, Германия (Federal Institute for Risk Assessment, Germany)
- Международный институт биологических наук (International Life Sciences Institute)
- Международный Альянс национальных ассоциаций производителей диетических/пищевых добавок (International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations)
- Европейское общество по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Европейская Академия Педиатрии (European Academy of Paediatrics)

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ КОНГРЕССА – СВОБОДНЫЙ.

Регистрационный взнос

Безналичный расчет

Регистрационный взнос составляет 1950 руб. (НДС не облагается). Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бэйджа участника и комплекта официальных материалов Конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.). Участники, оплатившие регистрационный взнос **до 15 сентября 2009 г.** имеют право бесплатно опубликовать тезисы.

Тезисы

Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и уместиться в рамку размером 130 x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки – полное официальное название учреждения и город. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, ИвановМосква, ИвановМосква1).

Оплаченные тезисы должны быть высланы **не позднее 15 октября 2009 г.**

- через сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте)
- по e-mail sokolova@ion.ru (с пометкой «Тезисы для XI Конгресса «Питание и здоровье»»)

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса и тезисов – см. на сайте www.congress-pitanie.ru

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 30 октября 2009 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы объемом не более 2 страниц текста (оформление – см. «Тезисы»), которое должно содержать информацию об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна) и быть заверено подписью руководителя учреждения.

Оформление – см. на сайте www.congress-pitanie.ru

Выставка

Параллельно с работой Конгресса пройдет выставка производителей продуктов питания, витаминов, биологически активных и пищевых добавок, пищевого сырья, промышленного оборудования и др.

Дополнительная информация

Алексеева Ирина Александровна (научная программа): Тел.: +7 495 698-5342, e-mail: alexeeva@ion.ru

Соколова Анна Георгиевна (тезисы и конкурс молодых ученых): Тел.: +7 495 698-5226, факс: +7 495 698-5379, e-mail: sokolova@ion.ru

Щербинина Ирина Владимировна (регистрационный взнос): Тел.: +7 495 414-8947, факс.: +7 495 414-9835, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна (выставка): Тел.: +7 495 517-7055, факс.: +7 495 414-9835, e-mail: mtv@mm-agency.ru

Клебанова Ирина (бронирование гостиницы) Тел.: +7 495 956-4422, факс: +7 495 956-2244, e-mail: iklebanova@intelservice.ru

ДОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКТОВЕГИНА ПРИ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ

В мае 2009 года в журнале «Diabetes Care» опубликованы новые клинические данные, полученные в ходе мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования «Актовегин против плацебо у пациентов с диабетической полинейропатией». В исследовании приняли участие 567 больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической полинейропатией из 26 центров России, Украины и Казахстана. Результаты исследования показали, что лечение Актовегином в течение 160 дней в виде внутривенных инфузий, а затем в виде перорального таблетированного приема достоверно уменьшает клинические прояв-

ления диабетической полинейропатии и улучшает качество жизни пациентов.

Сахарный диабет (СД) становится наиболее серьезной угрозой для здоровья населения во всем мире. Согласно прогнозам, в глобальном масштабе число лиц с сахарным диабетом увеличится с 171 млн в 2000 году до 366 млн в 2030 году. Сахарный диабет сопровождается повышением риска макрососудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических сосудов. Кроме того, быстрыми темпами растут микрососудистые осложнения диабета, такие как ретинопатия, нефропатия и диабетическая нейропатия (ДН).

При ДН значительно повышается риск смерти у всех больных СД. ДН приводит к развитию синдрома диабетической стопы, при этом риск нетравматических ампутаций нижних конечностей возрастает в 2 раза, остеоартропатии – в 12 раз, а при наличии в анамнезе трофической язвы риск ампутаций увеличивается в 36 раз.

Мультицентровое исследование «Актовегин против плацебо у пациентов с диабетической полинейропатией» было инициировано в 2007 году и закончено в 2008 году. Предпосылками к проведению исследования послужили значимость данной проблемы, высокая распространенность ДН у больных СД (по данным эпиде-



Со стороны России в исследовании принимали участие следующие центры:

1. ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», центр «Диабетическая стопа» (гл. исследователь – д.м.н., профессор И.В. Гурьева);
2. ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН», отделение «Диабетическая стопа» (гл. исследователь – д.м.н., профессор Г.Р. Галстян);
3. Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава (гл. исследователь – д.м.н., профессор А.С. Аметов);
4. Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы (гл. исследователь – д.м.н., профессор М.Б. Анциферов);
5. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (гл. исследователи – д.м.н., профессор Н.Н. Яхно, И.А. Строков);
6. Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра клинической фармакологии (гл. исследователь – д.м.н., профессор А.Л. Верткин);
7. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (гл. исследователь – д.м.н., профессор А.В. Древаль);
8. ГУ здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница №13», отделение неврологии (гл. исследователь – Г.В. Родоман);
9. Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра эндокринологии (гл. исследователь – д.м.н., профессор – Н.В. Ворохобина);
10. ГУ здравоохранения г. Санкт-Петербург «Городская многопрофильная больница №2», отделение эндокринологии (гл. исследователь – д.м.н., профессор А.Г. Залевская);
11. Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии и клинической фармакологии МАПО (гл. исследователь – д.м.н., профессор В.И. Симаненков);
12. Смоленская государственная медицинская академия, центр клинических исследований (гл. исследователь – И.В. Андреева);
13. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра терапии и семейной медицины ФУВ (гл. исследователь – д.м.н., профессор – С.В. Недогода);
14. ГУ здравоохранения «Ярославская областная клиническая больница», эндокринологический центр (гл. исследователь – к.м.н. М.Е. Яновская).

ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

миологических исследований, до 90% пациентов с СД имеют ту или иную форму нейропатии), а также положительные результаты, проведенных ранее небольших плацебо-контролируемых исследований по применению Актовегина у больных с диабетической полинейропатией.

По дизайну исследования 281 пациент получал Актовегин в дозе 2000 мг/день в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 20 дней, затем препарат назначался в дозе 1800 мг/день (3 таблетки 3 раза в день) 140 дней. 286 пациентов получали аналогичным образом плацебо в такой же период времени. На 160-й день лечения Актовегином симптомы диа-

бетической полинейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение), количественно оцениваемые с помощью шкалы TSS (Total symptom score – общая шкала симптомов невропатии), достоверно уменьшались по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), как и порог вибрационной чувствительности, определявшийся в 5 точках на ногах ($p = 0,017$) с помощью биотензиометра. У больных, получавших лечение Актовегином, достоверно уменьшилась выраженность сенсорной симптоматики (снижение болевой, тактильной, вибрационной чувствительности), которая оценивалась с помощью шкалы NISLL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – шкала невропатической симптоматики

в ногах). В группе лечения Актовегином улучшились показатели психоэмоционального состояния больных по сравнению с группой плацебо. Между Актовегином и плацебо не отмечено различий в частоте побочных эффектов, которые ни в одной группе не были серьезными.

Резюме. Лечение Актовегином в течение 160 дней в виде инфузий, а затем в виде таблетированного приема препарата у больных с сахарным диабетом типа 2 с симптоматической периферической полинейропатией уменьшает ее клинические проявления, улучшает нервно-сенсорную чувствительность и улучшает качество жизни пациентов. 

Со стороны Украины в исследовании принимали участие следующие центры:

1. Харьковский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, Областная клиническая больница (гл. исследователь – д.м.н., профессор И.А. Григорова);
2. Городская клиническая больница № 27 г. Харькова (гл. исследователь – к.м.н. Л.Г. Кононенко);
3. Институт проблем эндокринной патологии им. В.Д. Данилевского АМН Украины (гл. исследователь – д.м.н., профессор Ю.И. Караченцев);
4. Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (гл. исследователь – д.м.н., профессор Т.С. Мищенко);
5. Институт эндокринологии и метаболизма им. В.П. Комисаренко АМН Украины, отдел эндокринологии (гл. исследователь – д.м.н. С.Н. Ткач);
6. Институт эндокринологии и метаболизма им. В.П. Комисаренко АМН Украины, отдел клинической фармакологии (гл. исследователь – д.м.н., профессор В.В. Корпачев);
7. Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины (гл. исследователь – д.м.н., профессор Б.Н. Маньковский);
8. Центр эндокринологии и метаболизма, Городская центральная больница, г. Киев (гл. исследователь – д.м.н., профессор П.Н. Боднар);
9. Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, Городская клиническая больница №9 (гл. исследователь – д.м.н., профессор Т.А. Перцева);
10. Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования (гл. исследователь – д.м.н., профессор Л.А. Дзяк).



Со стороны Казахстана в исследовании принимали участие следующие центры:

1. Городская клиническая больница №7 Департамента здравоохранения г. Алматы, эндокринологическое отделение (гл. исследователь – к.м.н., доцент Т.Ф. Косенко);
2. Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, отделение эндокринологии, гастроэнтерологии и гематологии, г. Алматы (гл. исследователь – д.м.н., профессор Ж.А. Абылайулы).



Спонсором данного исследования выступила фармацевтическая компания Nyscomed Austria GmbH.



Наталья Субраикова:

Как и в целом по России, в Хакасии среди патологий эндокринной системы лидируют заболевания щитовидной железы и сахарный диабет, сопряженный в 95% случаев с ожирением. О региональных особенностях выявляемости, информирования и ведения больных региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Анне Чуруксаевой рассказывает главный эндокринолог Республики Хакасия Наталья Ивановна Субраикова.

Наталья Ивановна, как давно вы вступили в должность главного эндокринолога?

Я приехала работать в Абакан в 1999 году, а в 2001 году меня уже назначили главным эндокринологом, каковым я и являюсь до настоящего времени.

За десять лет наверняка можно было не просто составить представление о ситуации, но и научиться с легкостью ее прогнозировать. Так что же нас ожидает?

По заболеваемости эндокринными патологиями у нас все те же самые проблемы, как и во всей Российской Федерации, наибольшего внимания требует сахарный диабет, и прогнозы тут неутешительные (см. рисунок): остановить рост заболеваемости практически невозможно, количество больных будет нарастать как снежный ком. 95-96% больных диабетом – это пациенты с сахарным диабетом второго типа. Предрасположенность к нему наследуется. Ключевым фактором в возникновении сахарного диабета является ожирение, особенно абдоминальное. Поэтому огромное значение приобретает культура питания в семье.

Существует проблема выявляемости больных сахарным диабетом. В этом мы отстаем от показателей по Российской Федерации. Когда в рамках Национального проекта «Здоровье» была введена дополнительная диспансеризация, стало выявляться большое количество больных диабетом среди работающего населения. Мы выявили много людей с ожирением, а оно является шагом к будущему диабету. Мы имеем, как говорится, резерв будущих диабетиков. Во время диспансеризации я обратила внимание на то, что люди больные, с высоким уровнем гликемии не стремятся попасть к врачу. И когда им назначаешь лечение, они говорят: «А у нас работа!» Говоришь, что надо встать на учет, принимать препараты, соблюдать диету и так далее, они слушать слушают, но ничего не делают.

В этом году диспансеризация будет продолжаться, поэтому если слой работающего населения сохранится, он попадет на диспансеризацию и выявление продолжится. Если до введения дополнительной диспансеризации заболеваемость сахарным диабетом в Хакасии росла от 1,5% до 2% в год, то теперь до 4,5% в год. По России этот показатель – до 7%, так что мы еще не всех охватили.

С какими трудностями приходится сталкиваться при выявлении эндокринологических больных?

Города более приближены к медицинской помощи, людей

больше, к нам чаще обращаются. А в селах, особенно дальних, – это проблема. Все зависит от плотности населения: одна ставка врача-эндокринолога выделяется на 50 тыс. населения. А если в районе, к примеру, 18 тыс. жителей?! Так что чем выше плотность населения, тем выше там будет показатель выявляемости данного заболевания. Поэтому традиционно больных больше в Абакане – столице республики, в городах Саяногорск и Черногорск.

Если в районах нет специалистов-эндокринологов, как выходить из положения?

В каждом районе есть врачи-терапевты. Раз в пять лет они проходят 4-месячный обучающий курс по эндокринологии. Цель врачей-терапевтов, ответственных за эндокринологическую службу в районе, не пропустить какое-либо заболевание эндокринной системы и отправить больного для дальнейшего уточнения диагноза и тактики ведения пациента в Республиканскую больницу.

Хотя кадровый вопрос, конечно, очень больной. Только в Москве и в Иркутской области, насколько я знаю, 100-процентная обеспеченность кадрами. Профессиональная подготовка специалиста занимает огромное количество времени: это институт, трехлетняя ординатура – девять лет в совокупности. В Хакасии эндокринологов не готовят. Ближайшие вузы есть в Красноярске, Новосибирске, Томске, Кемерово, Иркутске.

«Заболеваемость в Хакасии растет за счет диабета типа 2»

Но даже если человек уедет туда учиться, не всякий вернется: за это время обзаводятся семьями, жильем...

Каким образом информируется население об угрозе заболевания сахарным диабетом?

Мы выступаем в СМИ (газеты, радио, Интернет). И, разумеется, проводим ряд мероприятий в день диабетика. 14 ноября больных, у которых был диагностирован сахарный диабет в этом году, по вызывным карточкам приглашают в Абакан, чтобы они могли получить полную информацию о питании, о препаратах, уходе за собой и т.д. Важно им объяснить, что современная концепция ведения больных диабетом трактует данное заболевание как определенный образ жизни. И если пациент активно и грамотно участвует в лечебном процессе вместе с врачом, то значительно повышается качество жизни больного. Он может стать максимально независимым от своей болезни.

Те же самые мероприятия проводятся и в муниципальных образованиях. Кроме того, в Абакане есть Школа диабета для детей и взрослых. Мы пытались создать диабетическую ассоциацию, однако наши больные диабетом почему-то не собрались. Понимаете, они считают, что это забота наша, врачей, обеспечивать их информацией, ходить за ними след в след или вообще водить за руку, контролировать, выполняются ли предписания и т.д. Люди должны понять, что в первую очередь они сами отвечают за свое здоровье.

На данный момент на диспансерном учете в республике стоят около 700 человек, которые больны СД типа 1, и примерно 9500 больных СД типа 2. Второй тип диабета на 95-96% связан с

абдоминальным ожирением. С каждым годом жизни шанс получить диабет вырастает, к тому же добавляется букет болезней. У больных с впервые диагностированным СД уже при первом обращении к врачу обнаруживаются хронические сосудистые осложнения этого заболевания из-за позднего выявления болезни. Эти осложнения являются основной причиной высокой инвалидизации и смертности СД. Но шаги к этому – несформированная культура питания, и, как результат, сначала объем талии у женщин превышает 84 см, а у мужчин 94 см (пороговые показатели), повышенное артериальное давление и уровень холестерина, потом нарушение углеводного обмена. На прием приходит множество людей с избыточной массой тела, которые говорят: «Доктор, но я же ничего такого не ем!» Когда же разбираешься, какой у них стиль питания, выясняется, что пирожные и бутерброды в течение дня и обильный ужин – это для них «ничего». Перечисляем то, что

можно есть, что полезно, но это их не устраивает: «Я не могу так питаться!», «У меня работа», «А что тогда кушать?» и т.п. Вот отсюда и возникает ожирение, а следом – сахарный диабет. Нет понимания того, что такое здоровое питание. И очень сложно убедить, что намного полезнее было бы есть 4-5 раз в день кисломолочные продукты и фрукты. Культура здорового питания должна прививаться в семье. Привычки пищевого поведения изменить трудно, но нужно иметь желание добиваться поставленных целей во имя здоровья.

Издравле в Хакасии была мясомолочная культура, менее способствующая ожирению. Какова ситуация сейчас?

Победила зерновая культура пришло, причем не имеет значения, наестся человек фастфуда или же, перекусив днем бутербродами, вечером съест тазик простой картошки, результат один – калории, которые не сжигаются. Но, по сути, речь идет уже не столько

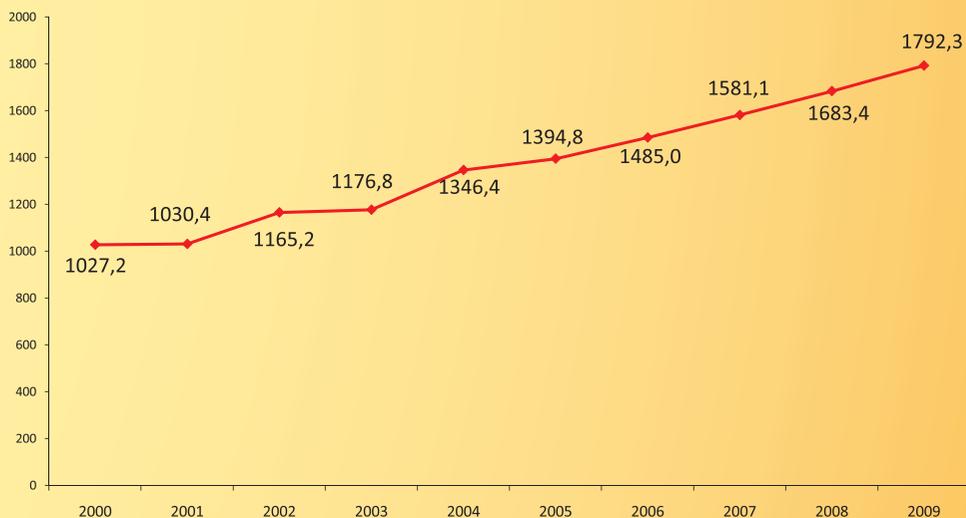


Рисунок. Прогноз заболеваемости сахарным диабетом населения Республики Хакасия на период до 2009 г.

о каком-то наборе продуктов, которого следует избегать, а о количестве и размере порций, о времени приема пищи.

В связи с кризисом вы ожидаете какие-то изменения в системе обеспечения больных диабетом лекарствами, тест-полосками, глюкометрами?

К сожалению, да. Последние два года в Хакасии в рамках республиканской целевой программы закупались аналоги инсулина. Они действительно очень хорошие. Не возникало проблем при переходе с таблетированных препаратов (с которыми бывали перебои) на инъекции. Качество жизни пациента на аналогах инсулина гораздо выше. При использовании генно-инженерного инсулина необходимо пять инъекций в день, а аналоги инсулина длительного действия – это одна инъекция в сутки. Эффективность по снижению уровня сахара у них высочайшая. Мы тратили на них до 75% всех средств, хотя аналоги и дороже в

два-три раза. Теперь мы вынуждены будем уйти с аналогов и вернуться на генно-инженерный инсулин. Но, в любом случае, с 2002 г. инсулинами в Хакасии обеспечиваются 100% больных. Для контроля уровня гликемии при сахарном диабете типа 1 инсулинозависимым пациентам необходимо 4 тест-полоски в день. Упаковки, стоимость которой составляет от 300 до 900 руб., хватает дней на 12. Дети в Республике Хакасия тест-полосками обеспечиваются за счет программ ДЛО. В 2008 г. выделенных денег было достаточно для закупки тест-полосок на 3,5 млн руб., они все были розданы. Как сложится ситуация в этом году, не могу сказать точно. Если и будем закупать, то в урезанном объеме. Глюкометрами дети обеспечены. Аппараты работают 5-7 лет. Но всего у нас более десяти тысяч диабетиков (таблица 1), и обеспечить всех крайне сложно. Больные сахарным диабетом в 100% случаев взяты на диспансерный учет. Заболеваемость

растет у взрослых за счет диабета типа 2, у детей до 18 лет сохраняется на том же уровне.

На диспансерном учете состоят с СД типа 1 1655 взрослых, 27 подростков, 54 ребенка; с СД типа 2 – 9444 взрослых.

Заболеваемость растет у взрослого населения за счет диабета типа 2 (таблица 2). Значительно уменьшился показатель у подростков. Общая заболеваемость в сравнении с показателями РФ по распространенности СД типа 1 отстает, но превышает показатель по СД типа 2.

Первичный показатель увеличился в сравнении с федеральным за счет СД типа 2 у взрослых. Выявляемость СД типа 1 снижена у взрослых и детей до 18 лет по сравнению с федеральным показателем (таблица 3).

Наталья Ивановна, какие еще нарушения эндокринной системы обращают на себя внимание?

Заболевания щитовидной железы. Сейчас мы имеем дело с последствиями того, что в девяностые годы никто не обращал внимание на йоддефицит. Во время дополнительной диспансеризации было выявлено множество людей с патологией щитовидной железы. Нарушение работы щитовидной железы значительно влияет на качество жизни, это стали понимать – йод назначается беременным женщинам и т.д.

Среди массовых заболеваний еще называют остеопороз. Насколько он распространен в Хакасии? В аптеках очень часто спрашивают препараты, содержащие кальций и витамин D.

Это серьезное заболевание, но на него мало кто из пациентов обращает внимание, замечают только тогда, когда возникает перелом. Дело в том, что выявить остеопороз на ранней стадии чрезвычайно сложно. Для диагностирования необходима техника, а ближайший центр в Красноярске. Мы направляем туда, но особенно охотно идущих на это людей нет. А от активности самого больного в этом деле зависит практически все. 

Таблица 1. Количество зарегистрированных больных сахарным диабетом по Республике Хакасия

Пациенты \ Годы	СД 1			СД 2		
	2006	2007	2008	2006	2007	2008
Взрослые	740	803	733	7556	8431	10017
Подростки	39	33	27	0	4	0
Дети	53	58	63	0	0	0
Всего	832	890	823	7556	8435	10017

Таблица 2. Общая заболеваемость сахарным диабетом на 100000 населения по Республике Хакасия

Пациенты \ Годы	СД 1				СД 2			
	2006	РФ 2007	2007	2008	2006	РФ 2007	2007	2008
Взрослые	176,0	218,8	188,8	172,8	1796,7	2075,7	1982,1	2186,7
Подростки	137,6	–	107,0	100,7	0,0	–	14,8	12,6
Дети	60,4	73,2	64,5	70,0	0,0	0,9	0,0	0,0

Таблица 3. Первичная заболеваемость сахарным диабетом на 100000 населения по Республике Хакасия

Пациенты \ Годы	СД 1				СД 2			
	2006	РФ 2007	2007	2008	2006	РФ 2007	2007	2008
Взрослые	11,2	14,1	12,2	11,3	252,3	241,0	285,6	305,6
Подростки	17,6	12,8	11,1	8,4	0,0	0,3	11,1	0,0
Дети	11,4	–	13,6	8,9	0,0	–	0,0	0,0



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, косметологии.
- 2. Компания «Медфорум-EXPO»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

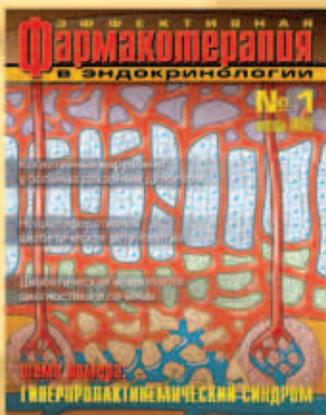
4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов, эндокринологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМ-ИНФОРМ».



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-09 от 20 июля 2009 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2009 г. (комплект № 4 – 6)	шт	1	960-00	960-00
Итого:					960-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					960-00

Всего наименований 1, на сумму 960.00

Девятьсот шестьдесят рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



Дибикор®

таурин

Гармония Здоровья

Коррекция обмена веществ Дибикором

Дибикор - отечественный препарат метаболического ряда. Действующее вещество - таурин

Показания к применению: Сахарный диабет 1 и 2 типа, хроническая сердечная недостаточность разной этиологии, интоксикация сердечными гликозидами.

Таурин является необходимым элементом питания. Он содержится в продуктах животного происхождения. Недостаток таурина приводит к развитию кардиопатии, ретинопатии и других заболеваний.

Лечение Дибикором затрагивает основные обменные процессы.

При СД препарат постепенно снижает концентрацию глюкозы в крови, уменьшает амплитуду гликемических колебаний, снижает гликозилированный гемоглобин, корректирует метаболизм липидов. Подобное действие ведёт к компенсации СД, и, соответственно, к профилактике осложнений СД.

Дибикор совместим со всеми сахароснижающими препаратами. Не токсичен.

У пациентов с сердечной недостаточностью, Дибикор улучшает липидный профиль: понижает общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности, снижает уровень триглицеридов. При этом наблюдается улучшение гемодинамики и сердечной деятельности.

Дибикор обладает слабым диуретическим и желчегонным эффектом.

После прохождения курса лечения, больные отмечают исчезновение одышки при ходьбе и в период покоя, увеличение работоспособности. У пациентов с СД уменьшаются боли в ногах и в области сердца, исчезает зуд.

Побочное действие: Аллергические реакции к компонентам препарата.

Способ применения и дозы: При сахарном диабете 1 типа - по 0.5 г 2 раза в день в сочетании с инсулинотерапией в течение 3-6 мес.

При сахарном диабете 2 типа - по 0.5 г 2 раза в день в качестве монотерапии или в сочетании с пероральными гипогликемическими лекарственными средствами.

При сердечной недостаточности - внутрь, по 0.25-0.5 г 2 раза в день, за 20 мин до еды, курс лечения - 30 дней. Доза может быть увеличена до 2-3 г/сут или уменьшена до 0.125 г на прием.



Рег. № 010169801 от 11.06.2006

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Программа ОСТЕОПОРОЗУ-НЕТ!

ОДНА ТАБЛЕТКА В МЕСЯЦ
Бонвива
ибандроновая кислота
Одна единственная!



- мощная защита от постменопаузального остеопороза¹
- доказанная эффективность профилактики переломов^{1,4}
- особый комфорт приема всего одной таблетки в месяц^{2,3}
- препарат, который предпочли пациентки²

БИБЛИОГРАФИЯ.1. Chesnut CH III, et al Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-1249. 2. Emkey R, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Current Medical Research and Opinion 2005; 21(12): 1895-1903. 3. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal: a review of a new dosing regimen. Clin Ther. 2006 Apr;28(4):475-90. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата БОНВИВА

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) БОНВИВА (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-001348. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. Внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Не отмечено увеличения частоты нежелательных эффектов со стороны верхних отделов у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении признаков и симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы и обратиться к врачу. Особые указания - до начала применения препарата Бонвива следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. С осторожностью - тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 или 3 таблетки в блистер.

Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporosu.net

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компании



ЗАО ГлаксоСмитКляйн Трейдинг
Россия, 121614, Москва,
ул. Крылатская, дом 17, корп. 3
Тел.: +7 (495) 777-89-00
Факс.: +7 (495) 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru



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