

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

53
2014

эндокринология №6

Актуальное интервью

Профессор Ю.А. КАРПОВ о необходимости взаимодействия терапевта, кардиолога и эндокринолога для решения сложной задачи снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Тема номера: кардиоэндокринология

Оптимальный выбор препарата для терапии артериальной гипертензии при сахарном диабете

Преимущества и недостатки методов восстановления коронарного кровотока у больных сахарным диабетом

Роль гормона роста в лечении хронической сердечной недостаточности

Клинические исследования

Системы контроля уровня глюкозы в крови: оценка аналитической и клинической точности

ФЕВРАЛЬ 2015

24 ФЕВРАЛЯ

ЮБИЛЕЙНЫЕ ЧТЕНИЯ,

ПОСВЯЩЕННЫЕ:

- 90-летию со дня основания общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
- 90-летию ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- 60-летию журнала «Проблемы эндокринологии»
- 25-летию со дня открытия Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

25-27 ФЕВРАЛЯ



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и государственные регистры сахарного диабета и его осложнений.
2. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии.
3. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии.
4. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета.
5. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета.
6. Сахарный диабет у детей и подростков.
7. Помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование гликемии.
8. Ожирение и метаболический синдром. Профилактика сахарного диабета и его осложнений.
9. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
10. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом.
11. Сочетанная эндокринная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.
12. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом.
13. Сахарный диабет и онкология.
14. Редкие формы сахарного диабета.
15. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

28 ФЕВРАЛЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
- Медулярный рак щитовидной железы.
- Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз.
- Инциденталомы надпочечников.
- Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма).
- Адренорактальный рак.
- Инсулинома.
- Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны (карциноидные опухоли).
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Ленинский пр-т, 32А
здание Российской
академии наук.

ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЙ:

WWW.RUSENDO.COM

Эффективная фармакотерапия. 53/2014. Эндокринология. № 6

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления

«Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА,

Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (rodpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор Ю.А. КАРПОВ: «Только при взаимодействии терапевта, кардиолога и эндокринолога можно решить сложную задачу снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» 4
- Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета – 2014: обзор основных тем 8
- Шприц-ручка нового поколения ХумаПен®Саввио™ 12
- Инновационный препарат «АстраЗенека» удостоен премии Prix Galien Russia 2014 12
- Новый препарат Форсига™ для лечения больных сахарным диабетом 2 типа 14
- Представлены результаты наблюдательного постисследования ADVANCE-ON 16

Тема номера: кардиоэндокринология

- О.Д. ОСТРОУМОВА, В.А. ДУДАЕВ, А.А. ЗЫКОВА
Современный взгляд на лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом: приоритет комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция 18
- А.Е. УДОВИЧЕНКО, С.А. ТЕРЕХИН, В.Ю. КАЛАШНИКОВ
Роль эндovasкулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 28
- И.З. БОНДАРЕНКО, О.В. ШПАГИНА
Гормон роста в лечении хронической сердечной недостаточности 34

Клинические исследования

- Э.Т. ХАЙБУЛИНА, Р.А. МАМОНОВ, К.А. ГОРСТ, А.В. ТИМОФЕЕВ
Оценка аналитической и клинической точности трех систем контроля уровня глюкозы в крови 40

Клиническая эффективность

- В.И. НОВИКОВ, К.Ю. НОВИКОВ
Тиоктовая кислота: точка приложения – диабетическая нейропатия 46

Лекции для врачей

- Е.В. БИРЮКОВА, Т.Р. ЯКУБОВА
Клинические возможности сулодексида в лечении диабетической нефропатии 56
- Е.Г. ЗОТКИН
Комплексный региональный болевой синдром: возможности антирезорбтивных лекарственных средств 64

Медицинский форум

- Современные возможности решения проблемы остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 70

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Contents

People. Events. Date

- Professor Yu.A. KARPOV: 'A Challenge to Lower Cardiovascular Morbidity and Mortality Can Be Only Met During Interaction between General Practitioner, Cardiologist and Endocrinologist' 4
- Congress of the European Association for the Study of Diabetes 2014: Essentials Review 8
- HumaPen®SAVVIO™ Pen Injection Device 12
- The Prix Galien Russia 2014 – Innovative Drug Product Has Been Awarded to AstraZeneca 12
- A Novel Drug Forxiga™ for Treatment of Patients with Type 2 Diabetes 14
- The Results of the ADVANCE-ON Observational Post-Trial Study Are Presented 16

Cover Story: Cardio-Endocrinology

- O.D. OSTROUMOVA, V.A. DUDAYEV, A.A. ZYKOVA
A Modern View on Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus: Prioritized Using of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Combined with Calcium Antagonist 18
- A.Ye. UDOVICHENKO, S.A. TEREKHIN, V.Yu. KALASHNIKOV
Endovascular Myocardial Revascularization in Patients with Ischemic Heart Disease and Diabetes Mellitus 28
- I.Z. BONDARENKO, O.V. SHPAGINA
Growth Hormone in the Treatment of Chronic Heart Failure 34

Clinical Studies

- E.T. KHAYBULINA, R.A. MAMONOV, K.A. GORST, A.V. TIMOFEEV
Analytical and Clinical Accuracy of Three Blood Glucose Control Systems 40

Clinical Efficacy

- V.I. NOVIKOV, K.Yu. NOVIKOV
Thioctic Acid: Diabetic Neuropathy as an Application Point 46

Clinical Lectures

- Ye.V. BIRYUKOVA, T.R. YAKUBOVA
Sulodexide for the Treatment of Diabetic Nephropathy 56
- Ye.G. ZOTKIN
Complex Regional Pain Syndrome: Opportunities of Antiresorptive Therapy 64

Medical Forum

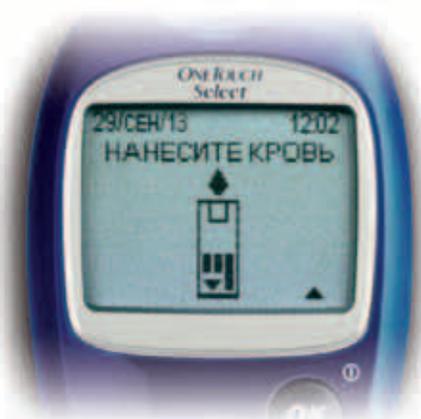
- Modern Opportunities for Treatment of Osteoporosis in Patients with Type 2 Diabetes 70

ONE TOUCH Select® (ВанТач Селект)



**Измерить сахар?
Это просто!**

**Наиболее рекомендуемый глюкометр
для людей с сахарным диабетом
2 типа, начинающих инсулинотерапию.¹**



ПРОСТО

Меню НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

- ✓ Пошаговая инструкция и сообщения об ошибках на РУССКОМ ЯЗЫКЕ



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



УДОБНО

- ✓ Тест-полоски OneTouch Select® в одном коде "25"
- ✓ Отметки "до" и "после" еды



ТОЧНО

**Стабильно точные
результаты**

- ✓ Использование глюкозоспецифического фермента
- ✓ Точность измерений доказана клиническими исследованиями²

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

¹ Исследование DFU Russia, июнь 2011, GfK Russia. Исследование проводилось среди эндокринологов РФ.

² Клиническая оценка тест-полосок OneTouch Select® в период с марта 2008 по июнь 2010 на основе собранных и проанализированных образцов капиллярной крови в течение 25 клинических исследований показала соответствие критериям ISO.



Профессор Ю.А. КАРПОВ: «Только при взаимодействии терапевта, кардиолога и эндокринолога можно решить сложную задачу снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности»



Сердечно-сосудистые осложнения являются главной причиной смерти у больных сахарным диабетом 2 типа. Об общих факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, о способах предотвращения сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета, возможности и необходимости достижения целевых уровней артериального давления, показателей углеводного и липидного обмена у коморбидных пациентов, об эффективности и безопасности сахароснижающих и гиполипидемических препаратов и многом другом мы беседуем с заместителем генерального директора по науке Российского кардиологического научно-производственного комплекса, президентом Национального общества по изучению атеросклероза, вице-президентом Российского кардиологического общества, д.м.н., профессором Юрием Александровичем КАРПОВЫМ.

– Юрий Александрович, одной из проблем современной медицины является прогрессирующее и сосуществование мультифакторных заболеваний. Какие из них являются наиболее значимыми в отношении прогнозов?

– Необходимо констатировать, что сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются главной причиной смерти. Согласно последним данным, в России сердечно-сосудистые события становятся причиной смертельных исходов приблизительно в 56% случаев. Большой вклад в печальную статистику вносят ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, а также транзиторные ишемичес-

кие атаки, ишемический и геморрагический инсульт.

Ведущую роль в указанных исходах отводят артериальной гипертензии. Следующие по значимости факторы риска – это нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена, лежащие в основе развития сахарного диабета (СД), курение, низкая физическая активность, избыточный вес. Для нашей страны характерна очень высокая распространенность этих факторов риска, особенно артериальной гипертензии и дислипидемии, что показали первые результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, которое проводится в рамках госзадания

Министерства здравоохранения РФ в 10 регионах.

При этом кардиологи и терапевты часто диагностируют у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями СД (приблизительно 30–40% пациентов с тяжелым течением ИБС страдают СД, чаще всего 2 типа), а эндокринологи отмечают высокую распространенность сердечно-сосудистых событий у больных СД.

– Означает ли это, что артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обмена являются факторами риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний, так и сахарного диабета?



Актуальное интервью

– Несомненно. И в первую очередь это касается нарушений углеводного обмена – формирования механизма резистентности к инсулину. Именно поэтому предпринимаемые в последние годы попытки повлиять на развитие атеросклероза на ранних стадиях во многом сочетаются с теми механизмами, которые лежат в основе развития СД. Свойственны данным заболеваниям и нарушения липидного обмена. Если мы посмотрим на популяцию больных СД, то обнаружим, что распространенность дислипидемии там очень высока, хотя она и имеет некоторые особенности: снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов и т.д. Это в дальнейшем способствует развитию атеросклеротического процесса и формированию сердечно-сосудистых заболеваний.

– Можно ли считать сахарный диабет предиктором сердечно-сосудистых событий?

– Уже 15–20 лет назад мы стали говорить о том, что СД может быть предшественником развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сегодня мы говорим, что СД – это по сути сердечно-сосудистое заболевание. Именно поэтому наличие в анамнезе СД, в первую очередь 2 типа, является поводом проведения дополнительных мероприятий по снижению сердечно-сосудистого риска: контроль показателей липидного обмена, артериального давления (АД), которые, несмотря на общие принципы, имеют у данных пациентов некоторые особенности.

– Какие клинические признаки должны вызвать настороженность врача в отношении сахарного диабета и сердечно-сосудистых рисков?

– Прежде всего это уровень АД, избыточный вес больного, отягощенная наследственность в отношении риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний, наличие вредных привычек, изменение показателей углеводного

и липидного обмена. А в дальнейшем следует комплекс лабораторно-инструментальных методов обследования, которые дадут полное представление о состоянии здоровья. На этом этапе важная роль отводится терапевтам: необходимо собрать анамнез и на его основе принять решение, к какому специалисту направить больного (кардиологу или эндокринологу). К сожалению, клиническая практика показывает, что выявление СД, как и сердечно-сосудистой патологии, нередко становится случайной находкой: пациент с инфарктом миокарда попадает в больницу, где у него впервые выявляется СД.

Именно поэтому мы возлагаем большие надежды на диспансеризацию, которая вновь стала проводиться в нашей стране. Она позволит выявить не только факторы риска развития заболеваний, но и лиц, у которых уже развился СД, которые перенесли инфаркт миокарда или имеют другие осложнения атеросклероза. И выбрать оптимальную тактику лечения.

Хочу подчеркнуть, что в последние годы в кардиологии, да и в других медицинских специальностях, тактика ведения больного зависит не только от каких-то конкретных показателей, например от уровня давления, холестерина, но и от степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений (концепция стратификации риска). То есть, если у пациента при первичном обращении к терапевту выявляется повышенное АД, лечение должно строиться не только на данных АД, но и на оценке совокупности всех факторов риска. И после определения степени риска развития осложнений, которая может быть от низкой до очень высокой, принимается решение о необходимости назначения лекарственных препаратов и дальнейшего контроля.

– Какой должна быть тактика ведения пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом?

– Это очень важный вопрос. При впервые выявленной артериальной гипертензии у больного СД сразу же назначаются антигипертензивные препараты, поскольку наличие СД дает основание для стратификации пациента в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, речь идет о препаратах, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны), часто в комбинации с антагонистами кальция или диуретиками.

– Есть ли различие в целевых уровнях артериального давления у пациентов с диабетом и без диабета?

– Мы отказались от концепции жесткого контроля АД у больных с высоким риском развития осложнений. Это относится к больным с ИБС, перенесшим ишемический инсульт и к пациентам с СД 2 типа.

Дело в том, что недавно завершившиеся исследования показали, что снижение систолического АД меньше 130 мм рт. ст. не улучшает прогноз в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по сравнению с целевым уровнем САД менее 140 мм рт. ст.). В этой связи эксперты сделали вывод: у больных СД 2 типа следует контролировать САД < 140 мм рт. ст., а ДАД < 85 мм рт. ст.

Поэтому мы не назначаем антигипертензивную терапию пациенту с СД при уровне АД, равном 135/85 мм рт. ст.

У нас также есть четкая концепция и в отношении коррекции липидного обмена у больных СД 2 типа с целью снижения сердечно-сосудистого риска. Основная цель терапии – холестерин низкой плотности, уровень которого не должен превышать 2,5 ммоль/л. Если у пациента установлен диагноз СД 2 типа и он уже имеет сердечно-сосудистые заболевания или их осложнения, целевой уровень холестерина липопротеинов

Эндокринология



низкой плотности (ЛПНП) у такого больного должен быть меньше 1,8 ммоль/л. Это тот уровень, к которому мы стремимся и который поддерживаем с помощью статинов.

Необходимо отметить, что доза препарата определяется в зависимости от исходного уровня ЛПНП, которую в дальнейшем необходимо титровать для достижения целевых значений.

– Снижают ли статины у больных сахарным диабетом риск сердечно-сосудистых осложнений?

– На сегодняшний день существует огромная доказательная база, демонстрирующая, что назначение статинов больному СД приводит не только к снижению уровня холестерина, но и улучшению прогноза. Поэтому мы назначаем и будем назначать статины больным СД с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

– В последние несколько лет были получены данные, что назначение статинов ассоциируется с небольшим, но достоверным повышением вероятности развития сахарного диабета. Следует ли это учитывать, назначая статины пациенту с сердечно-сосудистым заболеванием, не имеющему нарушений углеводного обмена?

– Безусловно. В данной ситуации мы рассматриваем назначение статинов как способ профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Доказано, что улучшение прогноза, увеличение продолжительности жизни перевешивают риск, связанный с развитием СД. Так, вероятность развития СД в случае приема статинов повышается на 9%, в то время как общая смертность снижается на 30%.

Иная ситуация, когда нет СД и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в будущем относительно невысокий (лица с низким и умеренным риском). В этом случае мы не назначаем статины,

потому что польза от них относительно невелика и она может нивелироваться нежелательными последствиями такого лечения – увеличением риска развития СД. Вопрос о терапии статинами в такой ситуации врачом решается индивидуально с учетом всех обстоятельств.

– Достижение нормогликемии – основная цель в стратегии лечения СД. Дает ли интенсивное снижение уровня гликированного гемоглобина одновременно преимущество в снижении риска сердечно-сосудистых событий?

– Очень высокий уровень глюкозы, гликированного гемоглобина как отражение недостаточного контроля за состоянием углеводного обмена ассоциируется с ухудшением прогноза, в том числе и в сегменте сердечно-сосудистых осложнений. В то же время в целом ряде исследований было показано, что если жестко контролировать углеводный обмен, значительно снижать гликированный гемоглобин у пациентов с СД, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания, многолетний анамнез ИБС, перенесенный инфаркт миокарда и т.д., можно столкнуться с обратной ситуацией – повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В отношении достижения нормогликемии можно дать следующие рекомендации: чем более длительный анамнез СД, чем сильнее выражены сердечно-сосудистые осложнения, тем более либерально надо подходить к контролю показателей углеводного обмена. И наоборот, при коротком анамнезе СД и отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний контроль должен быть жестче. Разумеется, это прерогатива эндокринологов. Именно они дают нам рекомендации о том, на каком уровне гликированного гемоглобина наблюдать пациентов с СД, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Бесспорно, очень важен и выбор сахароснижающих средств. Назначаемые препараты должны не только контролировать углеводный обмен, но и благоприятно влиять на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Среди тех классов препаратов, включая инсулины, которые эндокринологи рекомендуют для снижения уровня глюкозы, контроля показателей углеводного обмена, многие имеют хорошую доказательную базу в отношении профиля безопасности. Вопрос об эффективности сахароснижающих средств в дополнительном предотвращении развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД остается открытым, а надежды, которые возлагались на новый класс препаратов (речь идет о глиптинах), не оправдались.

– Какие сахароснижающие препараты являются наиболее эффективными и безопасными для пациентов с сердечно-сосудистой патологией?

– Хочу уточнить, что речь идет о дополнительном, помимо собственно сахароснижающего, влияния на сердечно-сосудистый риск. Доказательную базу улучшения сердечно-сосудистого прогноза имеет метформин – препарат, который является базовым, препарат, с которого обычно начинается лечение СД. Не случайно он играет одну из первых ролей в лечении больных СД.

– Каков потенциал современной гиполипидемической терапии?

– Что касается гиполипидемической терапии, то статины сегодня являются основным классом препаратов, который мы рекомендуем для коррекции нарушений липидного обмена у больных СД 2 типа. Это связано не только с их доказанной высокой эффективностью в отношении снижения сердечно-сосудистого риска, но и с хорошей переносимостью, безопасностью, в том числе при длительном многолетнем применении.



Актуальное интервью

Вторым классом препаратов, который потенциально применяется у больных СД 2 типа, являются фибраты. Фибраты преимущественно снижают уровень триглицеридов (показаны при гипертриглицеридемии), умеренно повышают уровень холестерина ЛПВП и обладают рядом плейотропных эффектов. В рандомизированных исследованиях, в которых участвовало свыше 20 000 пациентов с СД 2 типа, показано положительное влияние фенофибрата на снижение частоты микроциркуляторных осложнений, присущих СД. В частности, в группе, принимавшей фенофибрат, статистически значимо снижалось количество ампутаций, операций по коррекции диабетической ретинопатии, микроальбуминурии по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Было показано, что добавление фибратов к проводимой статинотерапии у больных с определенными липидными нарушениями, например низким уровнем холестерина ЛПВП и повышенным уровнем триглицеридов, сопровождается улучшением сердечно-сосудистого прогноза. Именно поэтому таким пациентам мы рекомендуем назначать комбинацию статинов и фибратов. Другие классы препаратов (никотиновая кислота) положительно влияют на результаты анализов, но у нас нет данных о том, что это в конечном итоге приведет к улучшению прогноза. Поэтому базовая гиполипидемическая терапия – это статины и как дополнение к ним (у некоторой части больных СД 2 типа) фибраты. Несколько слов о новых перспективах комбинированной терапии. Эзетимиб – селективный ингибитор абсорбции экзогенного и билиарного холестерина можно комбинировать с любым из статинов, что существенно повышает возможность достижения целевого уровня холестерина ЛПНП. В недавно завершившемся исследовании IMPROVE-IT (ноябрь 2014 г.) по оценке эффективности влия-

ния комбинированной терапии липидоснижающими препаратами (симвастатин + эзетимиб) против монотерапии (симвастатин) на течение заболевания у больных с острым коронарным синдромом показано, что в группе комбинированной терапии был достоверно ниже риск развития комбинированной первичной конечной точки (сосудистые события) на 6,4%, на 10% ниже риск развития инфаркта миокарда и на 21% – риск развития ишемического инсульта. Результаты этого длительного исследования подтверждают правильность концепции «чем ниже уровень холестерина, тем лучше прогноз» у пациентов с высоким риском осложнений. Следует отметить, что комбинация эзетимиба и статина особенно показана больным, которые не переносят высокие дозы статинов.

– Какие фармакотерапевтические подходы представляются наиболее перспективными в ведении коморбидных больных?

– Результаты проводившихся в последнее время клинических исследований инновационных препаратов и разочаровывают, и обнадеживают. Разочарования связаны с тем, что некоторые лекарственные препараты, которые целенаправленно создавались для повышения холестерина ЛПВП, не дали положительных результатов в плане улучшения прогноза, и их разработка была практически свернута. Речь идет об ингибиторах протеина, переносящего эфиры холестерина, – торцетрапибе и далцетрапибе. Правда, мы ждем результатов еще одного крупного международного многоцентрового исследования препарата анацетрапиб. Будем надеяться, что это исследование окажется успешным. Наши новые надежды связаны с принципиально новым классом препаратов, влияющих на обмен холестерина. Это моноклональные антитела, которые ингибируют активность фермента протеин конвертазы субтилизин/кексина

типа 9 (PCSK9). Моноклональные антитела к PCSK9, которые вводятся парентерально один-два раза в месяц, способствуют снижению холестерина ЛПНП на 50–60% у пациентов, у которых терапия максимальными дозами статинов не позволила достичь целевого уровня. Сейчас два из таких препаратов уже проходят регистрацию, и мы ожидаем, что при положительном решении вопроса летом 2015 г. они могут прийти в клиническую практику. Препараты в первую очередь будут предназначены для пациентов с очень тяжелыми нарушениями липидного обмена, мы это называем семейными формами гиперхолестеринемии, для пациентов, которые имеют уровень холестерина ЛПНП больше 4,9 ммоль/л.

Результаты длительных наблюдений покажут, способны ли моноклональные антитела не только изменить показатели липидного обмена, но и улучшить прогноз, в том числе у больных СД. Однако первые данные этих исследований ожидаются не раньше 2018–2019 гг.

Затрагивая проблему сердечно-сосудистых заболеваний и вносящих существенный вклад в их развитие нарушений углеводного обмена, СД, хотелось бы подчеркнуть необходимость тесного взаимодействия врачей различных специальностей, в первую очередь терапевтов, кардиологов и эндокринологов, для успешного ее решения. Только в тесном взаимодействии возможно решить задачу, стоящую перед нами сегодня, – снижение высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, тем более что предпосылки для такого сотрудничества есть. Каждый специалист на своем участке работы должен решать вопросы, связанные с ранней диагностикой, назначением эффективных методов лечения больным как с факторами риска, так и с уже состоявшимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД. ☺

Эндокринология



Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета – 2014: обзор основных тем



С 15 по 19 сентября 2014 г. в Вене прошел ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета. По традиции на мероприятии были представлены последние научные достижения в области диабетологии, результаты международных исследований, намечены пути наступления на эту неинфекционную эпидемию века. В центре внимания на многих пленарных заседаниях и сателлитных симпозиумах вновь оказались проблемы, связанные с сахарным диабетом (СД) 2 типа: необходимость раннего вмешательства в целях профилактики СД, баланс между достижением гликемического контроля и риском гипогликемии, инсулинотерапия при СД 2 типа, перспективы новых классов антидиабетических препаратов.

Программа пленарных заседаний 50-й сессии конгресса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) включала наиболее актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сахарного диабета (СД) и его осложнений, а также диагностики и профилактики данного заболевания.

Особый интерес вызвала лекция D. ACCILI 'The new biology of diabetes' («Новое о биологии сахарного диабета»), открывшая работу конгресса. В современной концепции развития СД 2 типа

рассматривается участие центральной нервной системы, энтероэндокринное взаимодействие, воспалительный процесс с участием различных интерлейкинов. Ключевую роль играют печень, инсулинорезистентность гепатоцитов, нарушение захвата глюкозы, избыточная продукция глюкозы печенью. Автор отметил двойную роль печени в развитии микро- и макрососудистых осложнений (глюкозо- и липозависимость), важную роль желчных кислот в снижении дислипидемии, холестерина, синтеза триг-

лицеридов, глюкагона. Согласно современной концепции одну из основных ролей в патогенезе играет транскрипционный фактор FOXO (транскрипционный фактор семейства forkhead box класса O), который контролирует продукцию глюкозы печенью, в частности G6-фазу. При диабете FOXOs снижает уровень белка PDX1, увеличивающего активность инсулинового ответа. Удаление одной аллели FOXO1 у мыши с СД приводит к изменению фенотипа на нормальный, в то время как гиперактива-



Здравоохранение сегодня

ция FOXO1 способна приводить к развитию данного заболевания. FOXO активируется глюкагоном, ингибируется инсулином.

По современной гипотезе развития СД причиной дисфункции бета-клеток является их дедифференциация, а не апоптоз. Следовательно, терапия СД 2 типа должна быть направлена на восстановление бета-клеточной дифференциации.

Значительная часть сообщений на конгрессе касалась терапии инкретинами. D.M. NATHAN в докладе 'Do we need GLP-based therapies?' («Нужны ли нам препараты ГПП-1?», ГПП – глюкагоноподобный пептид) отметил: «В условиях пандемии сахарного диабета 2 типа спросить, нужна ли нам терапия инкретинами, все равно что спросить, нужны ли нам зонтики в дождь. Без них мы, конечно, останемся живы, но промокнем». Однако инкретиновый «зонтик» изрядно стоит. Именно в связи с применением инкретиновых расходы США на СД с 2007 по 2012 г. выросли на 41%.

На симпозиумах 'The present and future of diabetes care' («Настоящее и будущее терапии сахарного диабета») и 'Investigating the different dimensions of DPP-4 inhibitors' («Изучение различных аспектов действия ингибиторов ДПП-4», ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4) было отмечено, что помимо имеющих агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 разрабатываются новые препараты CJC-1134PC – эксендин, конъюгированный с альбумином (применяется раз в неделю), вдыхаемый ГПП-1, созданный с помощью техносферы (МКС-253), и ГПП-1-трансферрин (GLP-1-Tf).

Разрабатываются также эксенатид, который будет вводиться с помощью осмотической помпы, и трансдермальный и пероральный семаглутид.

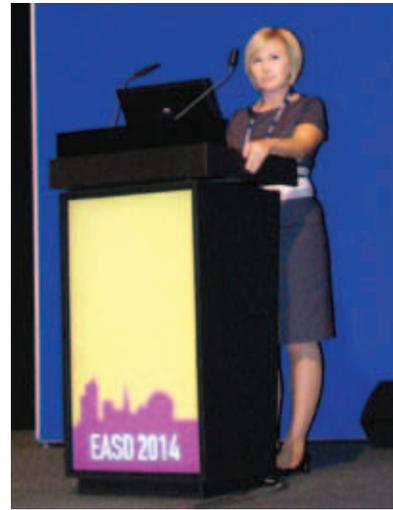
Следующее поколение в программе применения инкретинов при СД 2 типа и ожирении – коагонисты рецептора ГПП-1/

рецептора ГИП (рецептор глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида). Снижение веса, гликемические эффекты коагонистов значительнее, чем у ГПП-1.

Продемонстрирована способность агонистов рецепторов ГПП-1 способствовать сохранению бета-клеток. Так, 15% островков, культивированных с ГПП-1, утратили свою 3D-структуру на пятый день, в контрольных культурах таких островков было 45%.

E. FERRANNINI и V. FONSECA обсуждали вопросы безопасности применения пиоглитазона – риск развития хронической сердечной недостаточности, переломов, рака мочевого пузыря. Для снижения риска развития хронической сердечной недостаточности при применении тиазолидиндионов рекомендуется снизить дозу препарата, уменьшить потребление соли, не назначать блокаторы Ca²⁺-каналов. Исследователи использовали базы данных крупной страховой компании Kaiser Permanente Northern California, согласно которым связь тиазолидиндионов и онкологии не подтверждена. Была представлена фиксированная комбинация ДПП-4 (алоглиптина) и пиоглитазона. Это препарат, действующий на основные дефекты, ассоциированные с развитием СД 2 типа. Он обеспечивает гликемический контроль с субмаксимальными дозами препаратов в комбинации, низкий риск развития гипогликемии, отсутствие прибавки массы тела, нейтральный или позитивный эффект на параметры липидов. Безопасность препарата в отношении сердечно-сосудистых заболеваний была продемонстрирована в исследованиях EXAMINE и PROactive.

На конгрессе обсуждались новые препараты – ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4) – ТАК-648 (Takeda). Возможно, он станет первым представителем нового класса препаратов для лечения СД 2 типа.



Выступление О.Н. Бондаренко (ЭНЦ)

Dr. N. McDONNELL отметил, что ингибитор ФДЭ-4 повышает уровень ГПП-1 в плазме, снижает уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), массу тела, способствует сохранению морфологии бета-клеток. Положительные эффекты ингибитора ФДЭ-4 продемонстрированы в 12-недельном исследовании у пациентов с СД 2 типа.

Были представлены новые комбинации инсулинов, в частности инсулина деглюдек с аспартом – IDegAsp, комбинация деглюдека с лираглутидом – IDegLira. Последний представляет собой фиксированную смесь 50 ЕД деглюдека и 1,8 мг лираглутида, способствует снижению потребности в инсулине, низкому риску тяжелых гипогликемий, дополнительному снижению HbA1c, отсутствию прибавки веса. В целом комбинация базального инсулина с агонистами рецептора ГПП-1 демонстрирует дополняющие эффекты и способствует снижению вариабельности гликемии.

R. DeFRONZO и соавт. доложили результаты исследования SCALE по применению лираглутида в дозе 3 мг для снижения массы тела пациентов с СД 2 типа и ожирением. Через 56 недель приема препарата в дозе 1,8 мг было отмечено снижение массы тела на 4,6%,

эндокринология



Постерный доклад О.С. Деревянко (ЭНЦ)

а в дозе 3 мг – на 5,9%, при этом HbA1c снизился на 1,1 и 1,3% соответственно.

Несколько докладов было посвящено латентному аутоиммунному диабету взрослых (latent autoimmune diabetes in adults – LADA). В совместном докладе исследователей из Швеции и Финляндии ‘Low birth weight is associated with an increased risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes: results from ESTRID a Swedish case-control study’ («Низкий вес при рождении связан с повышенным риском LADA и сахарным диабетом 2 типа: результаты шведского исследования “случай – контроль” ESTRID») были использованы данные ESTRID – популяционного исследования, проведенного в Швеции. Были проанализированы 116 случаев диабета LADA (возраст больных ≥ 35 лет, положительные антитела к глутаматдекарбоксилазе (ГДК)), 298 случаев СД 2 типа (возраст больных ≥ 35 лет, отрицательные антитела к ГДК) и 521 контрольный случай (без СД). Низкий вес при рождении ассоциировался как с повышенным риском развития LADA, так и с развитием СД 2 типа, неза-

висимо от наследственности. При этом сильным фактором риска развития LADA и СД 2 типа являлось сочетание низкого веса при рождении (≤ 3 кг) и ожирения во взрослом состоянии (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²).

В еще одной совместной работе двух стран (Швеция, Финляндия) ‘Family history of type 1 and type 2 diabetes and the risk of LADA-results from a population-based study of incident cases’ («Семейный анамнез сахарного диабета 1 и 2 типа и риск LADA: результаты популяционного исследования новых случаев») использовались данные популяционного исследования, включавшего 264 случая LADA, 796 случаев СД 2 типа и 1047 контрольных случаев (без СД). Применялся подход «случай – контроль». Оценивались сведения о наличии СД у родственников первой и второй степени родства. Наличие наследственности по СД 1 и 2 типа ассоциировалось с повышенным риском развития LADA. При этом риск развития заболевания повышался при наличии наследственности и по СД 1 типа, и по СД 2 типа в одной семье. Не было отмечено разницы в наличии наследственности по СД 1 типа по мужской и женской линиям. У пациентов с LADA наследственность по СД 1 типа по сравнению с наличием наследственности по СД 2 типа была ассоциирована с более высокими титрами антител к ГДК и низким уровнем С-пептида.

Полученные данные свидетельствуют, что LADA является сочетанием СД 1 и 2 типа, в том числе по наличию генетических рисков. Особое внимание на конгрессе было уделено СД на фоне беременности. Помимо осложнений, связанных с макросомией плода, гипергликемия во время эмбриогенеза ассоциируется с повышенным риском врожденных пороков и выкидышей. При тщательном контроле концентрации глюкозы в период зачатия риск диабетической эмбриопатии

значительно снижается, но полностью не исключается. При плохом гликемическом контроле риск формирования пороков развития и выкидышей резко возрастает. Чаще всего возникают дефекты нервной трубки и пороки сердца.

Риски развития осложнений у детей при гестационном СД (ГСД) в настоящее время активно исследуются и обсуждаются, критерии диагностики ГСД пересматриваются во всем мире.

В докладе С. BILLIONNET (Франция), посвященном ГСД и прегестационному СД, была проведена оценка рисков в соответствии с типом СД у матери. Из 474 614 обследованных матерей 1257 (0,16%) имели СД 1 типа, 1896 (0,24%) – СД 2 типа и 51 701 (6,4%) – ГСД. У матерей при наличии СД 1 и 2 типа были достоверно повышены риски преждевременных родов, кесарева сечения, преэклампсии и эклампсии, макросомии, перинатальной смертности и асфиксии, респираторного дистресс-синдрома. При ГСД данные риски оказались значительно ниже.

В заключение С. Billionnet отметил, что риски осложнений высоки для пациенток с прегестационным СД, особенно 1 типа. Однако при ГСД достоверно повышается риск макросомии, с другими осложнениями значимой связи не выявлено.

В докладе А.М. EGAN (Ирландия), посвященном скринингу диабетической ретинопатии, были представлены данные исследования с участием 341 пациентки с прегестационным СД. Из них 233 (68%) имели СД 1 типа, 108 (32%) – 2 типа.

Особое внимание было уделено отсутствию адекватной диагностики диабетической ретинопатии при беременности: по результатам исследования у 26% женщин выявлено прогрессирование заболевания за сроки гестации, что говорит о необходимости оптимизации протоколов обследования у эндокринологов и офтальмологов.



Здравоохранение сегодня

В докладе В. PINTAUDI (Италия) было отмечено, что ГСД увеличивает риск развития СД 2 типа в 21,7 раза, при этом ГСД с исходом беременности в мертворождении – в 46,9 раза по сравнению с нормально протекающей беременностью. В. Pintaudi также представил данные о достоверно более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у женщин с ГСД в анамнезе. В заключение он отметил, что таким пациенткам показано более частое наблюдение и строгий контроль.

Л. СНАТЗИ и соавт. (Греция) представили данные о материнском ожирении, ГСД и связи с когнитивным и психомоторным развитием детей четырех лет.

До беременности 21% пациенток имели избыточную массу тела, 12,7% – ожирение, у 8% развился ГСД. Были представлены данные о возможной ассоциации ожирения у матери и сниженного когнитивного развития у детей в дошкольном возрасте. При этом влияние ГСД на развитие нервной системы ребенка установлено не было.

А.Н. XIANG и соавт. (США) представили данные о ГСД и риске развития аутизма у детей. Было исследовано 336 164 ребенка (26 897 (8%) от матерей с ГСД). Достоверной ассоциации ГСД и аутизма выявлено не было, однако отмечена взаимосвязь повышенного риска возникновения аутизма у ребенка с возрастом матери.

В секции по аутоиммунному СД данные по изучению роли вирусных инфекций в активации аутоиммунитета против островковых клеток представили Л. KRAMNA и соавт. U. UUSITALO доложил о возможности снижения аутоагрессии против островковых клеток с помощью раннего профилактического применения пробиотиков, однако отметил, что это касается лиц без генетического риска развития СД 1 типа. S.E. FLANAGAN и соавт. сообщили о впервые выявленной

мутации гена STAT3, вызывающей в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (энтеропатия, ревматоидный артрит и первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита) развитие СД 1 типа.

На устных и постерных сессиях были представлены работы сотрудников Эндокринологического научного центра (Россия, Москва), в частности О.Н. БОНДАРЕНКО и соавт. 'Clinical and ultrasonographic results of endovascular therapy in diabetic patients with critical limb ischaemia' («Клинические или ультразвуковые результаты эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией конечностей»), О.С. ДЕРЕВЯНКО и соавт. 'Autoimmune gastrointestinal markers in patients with type 1 diabetes mellitus' («Аутоиммунные желудочно-кишечные маркеры у пациентов с сахарным диабетом 1 типа») и Е.С. РЕПИНОЙ и соавт. 'Insulin-induced level of TNF- α early marker of type 1 diabetes mellitus' («Индукцированный инсулином уровень TNF-альфа: ранний маркер сахарного диабета 1 типа»). Доклады вызвали дискуссию и положительный резонанс. О.Н. Бондаренко доложила отдаленные результаты эндоваскулярного вмешательства на артериях нижних конечностей у больных СД и критической ишемией нижних конечностей. Представляют интерес данные, полученные по ранним и поздним осложнениям реваскуляризации, особенностям ультразвуковой диагностики у указанной категории пациентов.

О.С. Деревянко представила данные Эндокринологического научного центра о встречаемости аутоантител к органам желудочно-кишечного тракта у пациентов с СД 1 типа. Интересным является факт высокой частоты выявления антител у пациентов с отсутствием ярких клинических проявлений патологии же-



Секция Российской диабетической федерации. Слева направо: А.О. Емельянов (ЭНЦ), В.А. Петеркова (директор Института детской эндокринологии ЭНЦ), А.Ю. Майоров (ЭНЦ), В. Йоргенс (исполнительный секретарь EASD), Э. Болтон (президент EASD), Э.В. Густова (президент МДА), Ш. Карадениз (избранный президент IDF Европа)

лудочно-кишечного тракта, что свидетельствует в пользу необходимости скрининга асимптомно протекающих заболеваний. Ранняя диагностика и своевременное начало терапии существенно улучшают качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов с СД 1 типа.

Изучение сочетания аутоиммунных заболеваний в настоящее время является приоритетным направлением исследований врачей разных специальностей.

Другими основными темами конгресса были диабетическая нефропатия (эпидемиология и генетика), механизмы и исходы нейропатии, диабетическая ретинопатия, диабетическая стопа, генетика СД 2 типа и его осложнений, гипертензия при диабете, диабет и рак, регуляция веса и ожирение, гены и биомаркеры СД 1 типа и т.д. ☼

Подготовили Т.В. Никонова,
О.С. Деревянко



Шприц-ручка нового поколения ХумаПен®Саввио™

В России зарегистрирована шприц-ручка нового поколения ХумаПен®Саввио™. Дизайн шприц-ручки больше напоминает стильную ручку, нежели медицинское устройство. ХумаПен®Саввио™ – последняя новинка «Лилли», призванная удовлетворить повседневные потребности пациентов с сахарным диабетом в инсулинотерапии.

Для компенсации сахарного диабета многие пациенты вынуждены использовать препараты инсулина. Для их введения применяют разные методы – в частности, шприц-ручки. Недавно в России была зарегистрирована шприц-ручка нового поколения ХумаПен®Саввио™. Ее дизайн разработан исходя из представлений пациентов о том, как должно выглядеть устройство для

введения инсулина. Отличительными особенностями шприц-ручки являются компактность и удобство в обращении яркой, дизайн (четыре цвета: голубой, красный, серебристый и салатовый). Использование ХумаПен®Саввио™ упрощает дозирование и делает процедуру незаметной для окружающих.

Мнение Эрика ПАТРУЙАРДА, главы представительства компании

«Эли Лилли Восток С.А.»: «Компания предлагает врачам и пациентам с сахарным диабетом средства введения инсулина высочайшего качества. Более того, мы признаем уникальность людей. Мы считаем, что устройства для введения инсулина должны отражать их жизненный стиль, индивидуальность. Именно поэтому разработанная компанией шприц-ручка ХумаПен®Саввио™ легкая, компактная и стильная. Эти характеристики шприц-ручки помогут людям с сахарным диабетом чувствовать себя уверенно при приеме инсулина».

Шприц-ручка разработана для использования инсулинов компании «Лилли» в картриджах объемом 3 мл.

В России ХумаПен®Саввио™ станет доступной для пациентов в первой половине 2015 г. ☺

Источник: www.lilly.ru

Инновационный препарат компании «АстраЗенека» удостоен премии Prix Galien Russia 2014

В Москве 23 октября состоялась ежегодная церемония вручения премии за достижения в области медицины и здравоохранения Prix Galien Russia 2014.

В конкурсе были представлены следующие номинации: «Фармацевтическое вещество», «Исследование в России», «Биотехнологический продукт», «Медицинское изделие», «Медицинское изделие, произведенное в России».

В номинации «Фармацевтическое вещество» победил препарат Брилинта.

В среднем в год в России регистрируется около 520 тыс. случаев острых коронарных синдромов (ОКС). По причине смерти от инфаркта миокарда в трудоспособном возрасте теряется около 110–120 тыс. лет потенциально активной жизни, что соответствует полноценным жизням средней продолжительности 1500–2000 человек¹. Следует также отметить, что в России средний уровень госпитальной летальности от острого инфаркта миокарда

Эндокринология



Медицинские новости

составляет 13,4%, а госпитальной летальности от повторного острого инфаркта миокарда – 25,03%². Брилинта (тикагрелор) – инновационный препарат компании «АстраЗенека» для лечения пациентов с ОКС. Брилинта является первым представителем нового класса пероральных антитромбоцитарных препаратов (циклопентилтриазолопиримидинов), мощным селективным антагонистом P2Y₁₂-рецепторов, который ингибирует аденозиндифосфат-опосредованную агрегацию тромбоцитов.

Препарат Брилинта был зарегистрирован в России в 2011 г. как средство профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ОКС.

В этом году препарат получил премию Prix Galien Russia в престижной номинации «Фармацевтическое вещество». Всего в данной номинации было заявлено 11 препаратов. Главный критерий вручения премии – инновационность препаратов с точки зрения значимости для сохранения здоровья пациентов. Вручение данной премии препарату Брилинта стало свидетельством

лидерства компании «АстраЗенека» в медицинской науке.

Основной фактор, обеспечивший победу препарату Брилинта, – доказанные существенные изменения качества лечения пациентов с ОКС, которые в случае сердечно-сосудистых заболеваний измеряются количеством спасенных жизней. В соответствии с результатами регистрационного исследования PLATO (Study of PLATelet Inhibition and Patient Outcomes – исследование ингибирования тромбоцитов и исходов у пациентов) препарат Брилинта в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение первого года терапии снизил относительный риск повторных сердечно-сосудистых событий на 16% и сердечно-сосудистой смерти на 21% по сравнению с наиболее часто используемым антиагрегантом – клопидогрелом³.

Один из исследователей PLATO профессор Кристофер КАНОН отметил: «Преимущество тикагрелора в отношении снижения смертности по сравнению с клопидогрелом сопоставимо по своему значению с рядом других револю-

ционных разработок в лечении инфаркта миокарда, в частности с превосходством стрептокиназы или ацетилсалициловой кислоты над плацебо, тканевого активатора плазминогена над стрептокиназой и первичного чрескожного коронарного вмешательства над тканевым активатором плазминогена»⁴. Искра РЕЙЧ, генеральный директор «АстраЗенека Россия», так прокомментировала присуждение премии препарату Брилинта: «Мы гордимся тем, что сегодня наш инновационный препарат Брилинта выводит лечение тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний на новый уровень и позволяет спасти многие жизни. Получение премии Prix Galien – это свидетельство значимости роли Брилинта в лечении острых коронарных синдромов. Мы убеждены, что использование препарата Брилинта в клинической практике позволит снизить сердечно-сосудистую смертность и частоту повторного инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом».

Источник: www.astrazeneca.com,
www.astrazeneca.ru

¹ Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 2. С. 158–166.

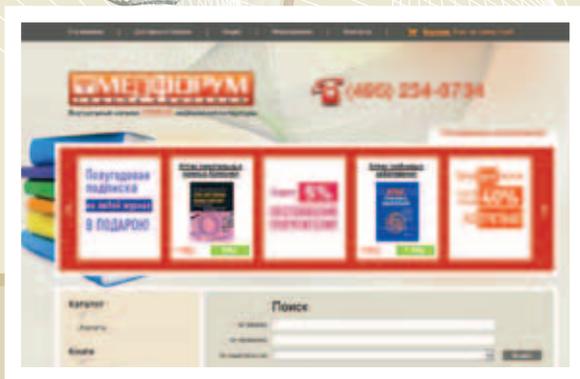
² Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2012. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2013.

³ Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 11. P. 1045–1057.

⁴ Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9711. P. 283–293.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**



Новый препарат Форсига™ для лечения больных сахарным диабетом 2 типа

В Москве 10 октября состоялся первый форум лекторов по новому препарату для лечения сахарного диабета 2 типа дапаглифлозин (Форсига™), который стал первым ингибитором натрий-глюкозных ко-транспортеров 2-го типа. Данный препарат зарегистрирован для клинического применения в России.

В работе форума приняли участие более 70 ведущих специалистов в области эндокринологии из разных регионов России. Председателями выступили член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, директор Института диабета М.В. ШЕСТАКОВА и главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор М.Б. АНЦИФЕРОВ.

Профессор М.В. Шестакова рассказала об истории создания нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортеров 2-го типа (SGLT-2). Профессор А.С. АМЕТОВ представил данные о роли почек в регуляции гомеостаза глюкозы и их вкладе в поддержание высокого уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Профессор А.М. МКРТУМЯН рассказал о результатах международных клинических исследований препарата Форсига™.

После пленарной части все участники форума были приглашены на постерную сессию. Д.м.н., профессор Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор Ю.Ш. ХАЛИМОВ, к.м.н. О.Ю. СУХАРЕВА, к.м.н. Е.Н. ОСТРОУХОВА и к.м.н. О.Ф. МАЛЫГИНА представили данные клинических исследований по онкологической и сердечно-

сосудистой безопасности препарата Форсига™, частоте возникновения урогенитальных инфекций, а также по влиянию дапаглифлозина на качество жизни и массу тела у пациентов с СД 2 типа.

В ходе интерактивной дискуссии участники смогли задать экспертам вопросы, касающиеся первого зарегистрированного в России ингибитора SGLT-2 и его места в современных подходах к управлению этим заболеванием.

К сожалению, СД 2 типа характеризуется прогрессирующим течением, что связано в первую очередь с нарастающей дисфункцией бета-клеток и, как следствие, необходимостью интенсификации терапии в связи с невозможностью удерживать гликемический контроль. Еще одна проблема – нежелательные явления, наблюдаемые на фоне применения целого ряда сахароснижающих препаратов: гипогликемия и увеличение массы тела, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов, влияют на их приверженность лечению и уменьшают значимость результатов снижения уровня гликемии.

Форсига™ – первый препарат из нового класса ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортеров 2-го типа. Препарат Форсига™ успешно применяется в Европе и США уже на протяжении полуто-

ра лет^{1,2}, в России зарегистрирован в августе 2014 г.³

Препарат обладает уникальным механизмом действия, не зависящим от функции бета-клеток и уровня инсулина. У пациентов с СД 2 типа серьезный вклад в поддержание гипергликемии вносит повышенная реабсорбция глюкозы в почках. Препарат Форсига™ блокирует реабсорбцию глюкозы в почках, способствуя выведению в среднем 70 г глюкозы в сутки, что позволяет снизить уровень глюкозы в крови³. Дополнительными преимуществами применения препарата Форсига™ являются низкий риск развития гипогликемии и снижение массы тела. Так, в клинических исследованиях лечение препаратом Форсига™ не только приводило к снижению массы тела за счет потери в первую очередь жировой ткани, но и позволяло сохранить пациентам достигнутый результат на протяжении четырех лет⁴.

Препарат Форсига™ показан пациентам с СД 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля:

- ✓ в качестве монотерапии;
 - ✓ дополнения к терапии метформином (при отсутствии адекватного гликемического контроля при приеме данного препарата);
 - ✓ стартовой комбинированной терапии с метформином (при целесообразности данной терапии).
- Препарат принимается независимо от приема пищи один раз в день, подбора дозы не требуется³.

В ближайшее время препарат Форсига™ будет доступен и для российских врачей, и для пациентов. ☺

Источник: www.astrazeneca.com,
www.astrazeneca.ru

¹ www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid.

² www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm380829.htm.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига™ (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 и 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛС – 002596 от 21.08.2014.

⁴ Langkilde A.M. Presented at the 49th Annual Meeting of the EASD, Barcelona, Spain. 2013. Abstract 936.

Для Ваших пациентов с сахарным диабетом 2 типа



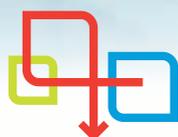
ФОРСИГА®

простое достижение успеха¹

СНИЖЕНИЕ
УРОВНЯ
НЬА_{1с}¹
СНИЖЕНИЕ
МАССЫ
ТЕЛА^{1*}

- Значительное снижение НЬА_{1с}¹
- Снижение массы тела^{1*}
- Один раз в сутки без подбора дозы¹

**ВЫВЕДЕНИЕ
ИЗ ОРГАНИЗМА ~ 70 г
ГЛЮКОЗЫ В ДЕНЬ¹**



форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

**Препарат уже зарегистрирован
в Европе и США и первый в классе в России¹⁻³**

простое достижение успеха

ФОРСИГА® КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛП-002596
Торговое название: Форсига® (Forsiga™)

Международное непатентованное название: дапаглифлозин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям

для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- добавления к терапии метформином при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Сахарный диабет 1-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности.
- Наследственная переносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная переносимость.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).
- Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания).

- Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводительной системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата).

Ни одна из нежелательных реакций не зависела от дозы препарата.

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным).

Инфекции и инвазии

Часто: вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов; инфекция мочевыводящих путей;

Нечасто: вульвовагинальный зуд.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином);

Нечасто: снижение ОЦК, жажда.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: дизурия, полиурия;

Нечасто: никтурия.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: дислипидемия, повышение значения гематокрита;

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо.

Паратиреоидный гормон (ПТГ)

Отмечено небольшое повышение концентрации ПТГ в сыворотке крови, и в большей степени у пациентов с более высокими исходными концентрациями ПТГ. Исследования минеральной плотности костной ткани у пациентов с нормальной функцией почек

или нарушением функции почек легкой степени не выявили потери костной массы в течение одного года терапии.

Злокачественные опухоли

В клинических исследованиях общая доля пациентов со злокачественными или неуточненными опухолями была схожей в группе дапаглифлозина (1,47%) и группе плацебо/препарата сравнения (1,35%). Согласно данным исследований на животных препарат не проявлял канцерогенных или мутагенных свойств. При рассмотрении случаев развития опухолей различных систем органов, относительный риск, ассоциировавшийся с дапаглифлозином, был выше 1 для некоторых опухолей (мочевой пузырь, предстательная железа, молочная железа) и ниже 1 для других (например, кровь и лимфатическая система, яичники,

мочевыводительная система), в целом без повышения риска развития опухоли, ассоциируемого с дапаглифлозином. Повышенный/пониженный риск не был статистически значимым ни для одной системы органов. Учитывая отсутствие в доклинических исследованиях сведений о развитии опухолей, а также короткий латентный период между первой экспозицией препарата и диагностикой опухоли, причинно-следственная связь оценивается как маловероятная. Так как численный дисбаланс опухоли молочной железы, мочевого пузыря и предстательной железы требует особого внимания, изучение этого вопроса будет продолжено в рамках пострегистрационных исследований.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления может представлять риск, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, у пациентов с артериальной гипотензией в анамнезе, получающих антигипертензивную терапию, или у пожилых пациентов. При приеме дапаглифлозина рекомендуется тщательный мониторинг состояния ОЦК и концентрации электролитов (например, физикальный осмотр, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне сопутствующих состояний, которые могут приводить к снижению ОЦК.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация для медицинских работников. Для получения дополнительной информации обращайтесь в российское представительство компании ООО АстраЗенека Фармасыютикалз: Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.08.2014.

* Препарат ФОРСИГА® не показан для лечения ожирения. Динамика массы тела была вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРСИГА® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.

2. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20121114-forsiga-eu-approval-type-2-diabetes>.

3. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/13012014-us-fda-approves-forsiga-dapagliflozin>.



Представлены результаты наблюдательного постисследования ADVANCE-ON

На конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета в Вене (19 сентября 2014 г.) были представлены результаты наблюдательного постисследования ADVANCE-ON в группе антигипертензивной и группе сахароснижающей терапии. Австралийские исследователи доказали, что интенсивный контроль уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа приводит к стойкому снижению риска развития почечной недостаточности даже после возврата к стандартной сахароснижающей терапии.

В основном исследовании было установлено, что через пять с половиной лет после окончания режима интенсивной сахароснижающей терапии, основанной на приеме гликлазида МВ, у пациентов сохранялся намного более низкий риск развития почечной недостаточности, требующей проведения диализной терапии или трансплантации почки. При этом у больных не отмечалось какого-либо повышения или снижения риска смерти или развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование ADVANCE-ON во главе со специалистами Института Джорджа по изучению глобального здоровья (George Institute for Global Health) проводилось в 20 странах мира. В нем участвовали 8,5 тыс. из более чем 11 тыс. пациентов из исследования ADVANCE, начатого в 2001 г. Пациенты, у которых уровень глюкозы был значительно снижен на фоне лекарственной терапии (гликлазид МВ), через несколько лет после возврата к обычному лечению имели более низкий риск развития почечной недостаточности.

Выступая на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) в Вене, руково-

дитель исследования и первый его автор, адъюнкт-профессор Института Джорджа по изучению глобального здоровья при Сиднейском университете София ЗУНГАС отметила: «Результаты подчеркивают важность активной и эффективной коррекции уровня глюкозы крови для защиты почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа... Используя более интенсивный режим сахароснижающей терапии, вы достигаете значительных преимуществ в отношении профилактики почечных осложнений, не подвергая при этом сердце угрозе... Интенсивное лечение, очевидно, приводит к выраженным отдаленным благоприятным последствиям для почек».

Ведущий исследователь профессор Джон ЧАЛМЕРС уточнил: «Это исследование добавляет ценные данные к другим данным, полученным в исследовании ADVANCE-ON для пациентов с сахарным диабетом».

Результаты, показанные в группе коррекции артериального давления в исследовании ADVANCE-ON, были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Cardiology Society) в Барселоне, а через две недели о них повтор-

но доложил профессор Дж. Чалмерсом на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета в Вене.

«При изучении антигипертензивной терапии в исследовании ADVANCE-ON продемонстрированы стойкие, однако затухающие благоприятные эффекты в отношении снижения смерти от любой причины, в том числе от сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому очевидна необходимость активного контроля артериального давления с использованием периндоприла и индапамида как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе», – прокомментировал Дж. Чалмерс.

По оценкам экспертов, во всем мире сахарным диабетом страдают 382 млн человек. Примерно у 90% из них – сахарный диабет 2 типа. При этом диабет является одной из причин заболевания почек. Он приводит к развитию сердечной и почечной недостаточности, слепоте, ампутациям конечностей, инсульту и входит в десятку ведущих причин смерти. Следует отметить, что прогноз у пациентов на терминальной стадии почечной недостаточности за последние 20 лет улучшился меньше всего.

Именно поэтому результаты исследования ADVANCE-ON чрезвычайно важны для всего медицинского сообщества: они дают надежду на улучшение прогноза этого тяжелого заболевания.

Исследование ADVANCE спонсировали Национальный совет по здравоохранению и медицинским исследованиям Австралии (Australia's National Health and Medical Research Council), Британский фонд сердца (British Heart Foundation), фонд Diabetes UK и компания «Сервье». 

Источник: www.servier.ru

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии

ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETEXT AND DIAMOND. MFC CONTROLLED EVALUATION



- Простота достижения максимально эффективной дозы
- Повышение приверженности больных к лечению
- Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: **Активное вещество:** гликлазид – 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. **Влияние на секрецию инсулина.** При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. **Профилактика осложнений сахарного диабета:** снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, ишемия) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интензивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутазоном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** **Препарат предназначен только для лечения взрослых.** Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2 - 2 таблетки) в один прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. **Гипогликемия.** Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. **Другие побочные эффекты.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпропамид, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, салбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

* Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. ООО «Сердикс», Россия



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



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Современный взгляд на лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом: приоритет комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция

О.Д. Остроумова^{1,2}, В.А. Дудаев¹, А.А. Зыкова¹

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

В статье приведены данные о распространенности и риске развития осложнений у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. На основании современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии рассмотрены такие вопросы, как целевые уровни артериального давления у пациентов с сахарным диабетом, в том числе при наличии диабетической нефропатии, начало медикаментозной антигипертензивной терапии, выбор антигипертензивных препаратов. Показаны преимущества комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция в лечении данной категории больных. Приведены данные крупного исследования RAMONA, продемонстрировавшего высокую эффективность и безопасность, а также положительные метаболические эффекты фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина

По данным государственного регистра, в России насчитывается 3 млн 779 тыс. больных сахарным диабетом (СД), из них 325 тыс. имеют СД 1 типа и 3 млн 454 тыс. – СД 2 типа [1]. Однако исследования показывают,

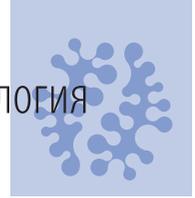
что фактическая распространенность заболевания в 3,1 раза больше в возрастной группе 30–39 лет, в 4,1 раза – среди 40–49-летних, в 2,2 раза – среди 50–59-летних и в 2,5 раза – в возрастной группе 60–69 лет [1]. По прогнозам

Международной федерации диабета, к 2030 г. количество больных СД составит 500 млн [1].

В индустриально развитых странах СД находится на четвертом месте в рейтинге наиболее частых причин смерти. Каждый год от осложнений данного заболевания, прежде всего сердечно-сосудистых, умирает 3 млн 800 тыс. человек [1]. У больных СД смертность от болезней сердца и инсульта выше в два-три раза по сравнению с пациентами без СД, а также выше риск развития хронической почечной недостаточности и ретинопатии [1].

По данным ряда исследователей, до 75% осложнений диабета со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с артериальной гипертензией (АГ) [2], которая у пациентов с СД наблюдается в два раза чаще, нежели в других группах пациентов [3]. АГ также способствует развитию диабетической ретинопатии, основной причины слепоты в США [3].

При сочетании СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в два – четы-



ре раза, инсульта – в два-три раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [4]. Следовательно, АГ у больных СД должна быть как можно раньше диагностирована и как можно раньше начато лечение.

Целевые уровни артериального давления у больных СД

Снижение артериального давления (АД) сопровождается заметным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Это было установлено в ряде исследований, в которые входили в том числе больные СД [5–9], в двух исследованиях с участием только данной категории больных [10, 11] и в недавно опубликованном метаанализе [12]. В двух исследованиях [7, 11] положительный эффект отмечался при снижении диастолического АД (ДАД) до 80–85 мм рт. ст., в то время как систолическое АД (САД) никогда не снижалось менее 130 мм рт. ст. Единственное исследование, в котором у пациентов с СД в группе интенсивной терапии были достигнуты значения САД чуть ниже 130 мм рт. ст., – это исследование ABCD (нормотензивные больные). В ходе данного исследования стойкого уменьшения числа сердечно-сосудистых событий (вторичные конечные точки) получено не было [13].

В более крупном исследовании ACCORD (хотя его статистическая мощность была недостаточной) не удалось выявить значительного уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых событий у больных СД при снижении САД в среднем до 119 мм рт. ст. (по сравнению с таковой при снижении САД в среднем до 133 мм рт. ст.) [14].

Именно поэтому в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013) говорится, что для больных СД целевое значение САД должно составлять менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A), ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15].

Начало проведения медикаментозной антигипертензивной терапии

В настоящее время доказано, что начинать медикаментозную антигипертензивную терапию необходимо у всех больных СД со средним уровнем САД > 160 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. При этом данная терапия настоятельно рекомендуется при уровне САД > 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. Сравнение снижения частоты сердечно-сосудистых событий в разных исследованиях показывает, что при одинаковой разнице САД польза от более интенсивного его снижения постепенно уменьшается, если САД находится на нижней границе диапазона 139–130 мм рт. ст. [16]. Некоторые авторы предполагают отсутствие пользы от снижения САД менее 130 мм рт. ст. [17–19].

При СД нередко отмечается маскированная АГ [20]. Именно поэтому больным с кажущейся нормотонией необходимо проведение суточного амбулаторного мониторинга АД. Если у пациента АГ не установлена, вопрос о назначении терапии остается спорным. Дело в том, что в общей популяции доказательств преимуществ начала антигипертензивной фармакотерапии при уровнях САД < 140 мм рт. ст. (высокое нормальное АД: 130–139/85–89 мм рт. ст.) не существует [15]. Это связано с тем, что отсутствуют исследования, в которых бы эти вопросы тщательно изучались. Неясно также, нужно ли начинать лечение раньше и выбирать более низкие целевые значения АД при наличии диабетических микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии, нейропатии). Установлено, что антигипертензивная терапия может отсрочить развитие или уменьшить выраженность микроальбуминурии, однако исследования у больных СД с нормальным АД не смогли убедительно продемонстрировать, что снижение протеинурии сопровождается

снижением твердых сердечно-сосудистых конечных точек [10, 13, 21].

Выбор антигипертензивного препарата

Выбор антигипертензивного препарата у больных СД обусловлен его эффективностью, переносимостью, а также зависит от наличия у пациента сопутствующих заболеваний, что, безусловно, позволяет индивидуализовать терапию [15]. Поскольку пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [15], достичь целевых значений АД у них гораздо труднее [22]. Именно поэтому таким больным необходима и целесообразна комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе в качестве стартовой [15].

Предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. Однако больным из группы высокого риска не следует назначать одновременно два блокатора РААС (включая ингибитор ренина алискирен), так как, по данным исследований ALTITUDE и ONTARGET, это ухудшает показатели исходов [23, 24]. Можно использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в комбинации с блокаторами РААС [15]. Доказана также эффективность антагонистов кальция, особенно в комбинации с блокатором РААС [15]. Несмотря на то что некоторые бета-блокаторы потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они необходимы для контроля АД, особенно у больных СД с ИБС и/или сердечной недостаточностью [15].

Следовательно, пациентам с СД и АГ показана антигипертензивная терапия иАПФ или БРА в сочетании либо с антагонистом кальция, либо с тиазид-

эндокринология



ным или тиазидоподобным диуретиком.

Артериальное давление и диабетическая нефропатия

Прямая связь между АД и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) вплоть до развития терминальной стадии болезни почек (ТСБП) установлена в обсервационных исследованиях [25]. Кроме того, в общей популяции мужчин-японцев высокое нормальное АД ассоциировалось с более высокой распространенностью ХБП [26]. Однако эти данные не подтверждаются результатами трех исследований, в которых больных ХБП рандомизировали на более низкие (< 125–130 мм рт. ст.) или более высокие (< 140 мм рт. ст.) целевые значения АД [27–29]: различия между группами по частоте развития почечной недостаточности или количеству смертельных случаев не было. Последующее динамическое наблюдение, проведенное в одном из этих исследований, показало, что в группе, изначально рандомизированной на достижение более низкого АД, уменьшилось количество случаев развития ТСБП и смертей у больных с протеинурией [30–32]. Значит, у больных с диабетическим поражением почек следует снижать САД < 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности IIa B). При явной протеинурии можно стремиться к значениям < 130 мм рт. ст., в данном случае необходим регулярный контроль скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (класс рекомендаций и уровень доказанности IIb V).

Недавно опубликованный мета-анализ продемонстрировал, что у больных ТСБП, находившихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождалось уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [33]. Однако информации по абсолютным значениям достигнутого АД не было представлено и снижение смертности отмечалось только

у больных с сердечной недостаточностью. Следовательно, дать рекомендации по целевому значению АД у таких больных пока невозможно.

Общепризнанной целью терапии данных больных является уменьшение протеинурии (как микроальбуминурии, так и явной протеинурии), поскольку доказано, что изменение экскреции белка с мочой является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [34–36].

В нескольких исследованиях было показано, что при диабетической нефропатии блокаторы РААС (иАПФ или БРА) эффективнее уменьшают альбуминурию, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты [37, 38], а также предотвращают развитие микроальбуминурии [21, 39]. Правда, ни одно из этих исследований не обладало достаточной статистической мощностью для оценки влияния на сердечно-сосудистые конечные точки.

Для достижения целевого уровня АД при диабетической нефропатии обычно требуется комбинированная антигипертензивная терапия: блокаторы РААС (иАПФ или БРА) следует сочетать с другими антигипертензивными средствами (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. Результаты исследования ACCOMPLISH показали, что комбинация иАПФ с антагонистом кальция (амлодипином) более эффективно предотвращает повышение уровня креатинина в сыворотке крови и развитие ТСБП (хотя не столь заметно снижает протеинурию), чем комбинация того же иАПФ с тиазидным диуретиком (гидрохлортиазидом) [40]. Как было отмечено ранее, не рекомендуется комбинация двух блокаторов РААС, несмотря на то что она потенциально сильнее снижает протеинурию (класс рекомендаций и уровень доказанности III A) [23, 24]. При ХБП не показаны антагонисты минералокортикоидных рецепторов (особенно в комбинации с блокаторами РААС) из-за риска резкого

ухудшения функции почек и гиперкалиемии (класс рекомендаций и уровень доказанности III C) [15, 41]. Если креатинин в сыворотке достигает 1,5 мг/дл или расчетная СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², тиазидные диуретики заменяют петлевыми [15].

Таким образом, комбинированная терапия блокаторами РААС с антагонистом кальция и/или диуретиком показана для лечения больных с СД и АГ с наличием или отсутствием диабетической нефропатии.

Результаты исследования ACCOMPLISH доказали, что приоритетной является комбинация иАПФ с амлодипином [40]. Работа предполагала сравнить нефропротективные эффекты комбинаций «иАПФ/дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин» и «иАПФ/тиазидный диуретик гидрохлортиазид». Всего в исследовании приняло участие 11 506 больных АГ высокого риска (СД диагностирован в 60% случаев). В группе, получавшей иАПФ и амлодипин, частота первичной точки (сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) была ниже на 19,6% по сравнению с группой, получавшей иАПФ и гидрохлортиазид (относительный риск (ОР) 0,80 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,72–0,90, p < 0,001) [42].

Важно отметить, что статистическая сила исследования была снижена из-за досрочного его прекращения в связи с достижением достоверных различий по первичной конечной точке. Кроме того, оценка функции почек основывалась преимущественно на динамике уровня креатинина в сыворотке, а не на динамике показателя СКФ. Прогрессирование ХБП (первичная конечная точка) было определено как повышение сывороточного креатинина в два раза и развитие терминальной почечной недостаточности (расчетная СКФ по MDRD < 15 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease). Исходная СКФ участников была сопоставима:



в группе иАПФ/амлодипина – $79 \pm 21,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, в группе иАПФ/гидрохлортиазида – $79,0 \pm 21,5$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Снижение АД и процент достижения целевого АД были приблизительно одинаковыми [40, 42].

Снижение СКФ за 2,9 года наблюдения было достоверно меньше в группе иАПФ/амлодипина ($-0,88 \pm 15,6$ против $-4,22 \pm 16,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p = 0,01$). У пациентов с исходной ХБП различия в снижении СКФ носили такой же характер и составили $1,6 \pm 12,7$ и $-2,3 \pm 10,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно ($p = 0,001$). Риск развития ХБП был на 48% ниже в группе иАПФ/амлодипина, нежели в группе иАПФ/гидрохлортиазида. В группе с исходной ХБП частота диабетической нефропатии составила 59,7 и 58,1% соответственно [40].

Авторы сделали вывод, что комбинация «иАПФ/амлодипин» способна в большей степени замедлять снижение функции почек у больных АГ высокого риска, в том числе с СД и диабетической нефропатией, чем комбинация «иАПФ/гидрохлортиазид».

Эгипрес

В настоящее время на российском рынке появился препарат Эгипрес® (компания «Эгис», Венгрия). Это первая фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в нашей стране. Она представлена в четырех вариантах: рамиприл 5 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 5 мг/амлодипин 10 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг. Какие преимущества дает включение рамиприла в состав препарата Эгипрес® для лечения пациентов с СД?

Доказательная база рамиприла в плане снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных с СД огромна. Например, исследование HOPE. В него были включены 3577 больных СД, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями или имевших по крайней мере еще один фактор

риска. Средний возраст участников – 65,4 года. У 56% больных диагностирована АГ [6]. Исходные характеристики больных в группах были одинаковыми: отсутствие протеинурии, сердечной недостаточности или снижения фракции выброса левого желудочка, предшествующей терапии иАПФ. В соответствии с дизайном исследования больным назначали рамиприл в дозе 10 мг/сут или плацебо. Комбинированная конечная точка – инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин.

В дополнительном исследовании MICRO-HOPE основной конечной точкой стало развитие явной нефропатии [43].

В рамках исследования MICRO-HOPE измеряли экскрецию альбумина с мочой исходно, через год и 4,5 года (окончание исследования) на основании соотношения альбумин/креатинин в утренней порции

мочи [44]. Критерием микроальбуминурии в 1993 г. было значение коэффициента ≥ 2 мг/ммоль/л как у мужчин, так и у женщин [6]. Явную нефропатию диагностировали, если суточная альбуминурия составляла 300 мг или более, суточная протеинурия – 500 мг или более или коэффициент альбумин/креатинин ≥ 36 мг/ммоль при отсутствии результатов анализа суточной мочи (то есть при наличии явной протеинурии).

Частота комбинированной первичной конечной точки в группе рамиприла была значительно ниже, чем в группе плацебо (снижение ОР на 25% (95% ДИ 12–36), $p = 0,0004$) [6]. Частота отдельных ее составляющих и вторичных конечных точек в группе рамиприла также достоверно снизилась (таблица). Через год лечения рамиприлом было отмечено уменьшение риска наступления комбинированной первичной конечной точ-

Таблица. Клинические исходы в группах рамиприла и плацебо

Клинические исходы	Группа рамиприла (n = 1808)	Группа плацебо (n = 1769)	Снижение ОР (95% ДИ)	p
<i>Первичная конечная точка</i>				
Комбинированная	277 (15,3%)	351 (19,8%)	25% (12–36)	0,0004
Инфаркт миокарда	185 (10,2%)	229 (12,9%)	22% (6–36)	0,01
Инсульт	76 (4,2%)	108 (6,1%)	33% (10–50)	0,0074
Сердечно-сосудистая смерть	112 (6,2%)	172 (9,7%)	37% (21–51)	0,0001
<i>Вторичные конечные точки</i>				
Общая смертность	196 (10,8%)	248 (14,0%)	24% (8–37)	0,004
Нестабильная стенокардия*	213 (11,8%)	207 (11,7%)	0% (-21... -17)	0,99
Сердечная недостаточность*	81 (4,5%)	79 (4,5%)	1% (-34... -28)	0,93
Реваскуляризация	254 (14,0%)	291 (16,4%)	17% (2–30)	0,031
Явная нефропатия**	117 (6,5%)	149 (8,4%)	24% (3–40)	0,027
<i>Другие исходы</i>				
Любая сердечная недостаточность	198 (11,0%)	236 (13,3%)	20% (4–34)	0,019
Транзиторная ишемическая атака	80 (4,4%)	104 (5,9%)	26% (1–45)	0,04
Прогрессирующая стенокардия	363 (20,1%)	397 (22,4%)	13% (0–24)	0,057
Лазерная терапия ретинопатии	170 (9,4%)	186 (10,5%)	22% (-9... -28)	0,24
Диализ	10 (0,5%)	8 (0,5%)	-20% (-205... -53)	0,70
Явная нефропатия**, лазерная терапия ретинопатии или диализ	273 (15,1%)	312 (17,6%)	16% (1–29)	0,036

* Требовалась госпитализация.

** Диагностировали на основании анализа суточной мочи или коэффициента альбумин/креатинин ≥ 36 мг/ммоль, если суточную мочу не анализировали.



ки на 16% (от -14 до -39, $p = 0,26$), а через два года – на 26% (6–41, $p = 0,011$). В последующие годы этот эффект сохранился [6].

Следует отметить, что положительный эффект рамиприла не зависел от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,91$), АГ ($p = 0,93$), типа СД ($p = 0,32$) или проведения сахароснижающей терапии ($p = 0,51$) [6]. Результат терапии рамиприлом в отношении снижения частоты первичной конечной точки не изменился после внесения поправки на изменения показателей АД (снижение ОР на 25% (95% ДИ 12–36), $p = 0,0004$).

Явную нефропатию выявили у 117 (7%) больных в группе рамиприла и у 149 (8%) больных в группе плацебо соответственно (снижение ОР на 24% (95% ДИ 3–40, $p = 0,027$) [6]. Данное заболевание развилось у 225 (20%) и 41 (2%) больных с и без микроальбуминурии (ОР 14,0 (95% ДИ 10–19), $p < 0,0001$).

Лечение рамиприлом снизило риск развития явной нефропатии (взаимодействие $p = 0,51$). Более того, данная терапия способствовала снижению коэффициента альбумин/креатинин через год и в конце работы [6].

Таким образом, результаты исследований HOPE и MICRO-HOPE доказали, что рамиприл значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов среднего и пожилого возраста с СД. Эффективность препарата не зависит от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, АГ или микроальбуминурии, проведения терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами, типа СД. Рамиприл снижает риск развития явной нефропатии, почечной недостаточности и необходимость применения лазерной терапии.

Изучению эффективности и безопасности фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (препарата Эгипрес®) было посвящено открытое проспективное многоцентровое исследование RAMONA, в котором принимали участие пациенты с АГ и СД [45]. В ходе исследования оценивалась эффективность и безопасность различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченных больных ($n = 6423$) с мягкой или умеренной АГ, которым не удалось достичь целевого уровня АД. Первичной конечной точкой стала оценка эффективности препарата Эгипрес® через четыре месяца лечения. Вторичной конечной точкой – влияние фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина на метаболические показатели и приверженность лечению. Вышеуказанные конечные точки оценивались при анализе данных в подгруппе пациентов с СД [45].

Критерии включения в исследование: пациенты с СД старше 18 лет, не достигшие целевого уровня АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии по результатам офисного измерения АД. В соответствии с новыми рекомендациями Европейского

общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2013) целевым уровнем АД при СД считали уровень $< 140/85$ мм рт. ст. [15].

Критерии исключения: пациенты, не подписавшие информированного согласия, низкая приверженность лечению, повышенная чувствительность к блокаторам кальциевых каналов и/или иАПФ, вторичная гипертензия, беременность, рак, предопределяющий небольшую продолжительность жизни, плохо контролируемый диабет, тяжелые пороки сердца, изменения в результатах лабораторных анализов, расцениваемые как значительные, гиперкалиемия, а также другие известные противопоказания в характеристиках препаратов рамиприл и амлодипин.

Измерение АД проводилось дважды с двухминутным интервалом с помощью сертифицированных мониторов. Были выполнены точечные лабораторные анализы (общий анализ крови, оценка функции почек, электролитного состава, глюкозы в крови, холестерина, мочевой кислоты, триглицеридов (ТГ), ферментов печени, креатинфосфокиназы и анализ средней порции мочи).

Дозу Эгипреса (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг и 10/10 мг) устанавливал врач-исследователь на основании результатов измерения АД, которое проводилось три раза – в первый день (первый визит), первый и четвертый месяц (второй и третий визит соответственно) исследования.

В общей сложности были отобраны 9169 пациентов. Из них 6423 выполнили протокол исследования. В этой группе 1276 пациентов страдали СД. Возраст участников – $64,2 \pm 10,1$ года, 707 (55,4%) мужчин и 569 (44,6%) женщин. Индекс массы тела – $30,1 \pm 5,12$ кг/м², исходное АД – $157,5/91,3 \pm 9,55/7,58$ мм рт. ст., длительность АГ – $12,7 \pm 8,35$ года. У 514 (40,3%) пациентов констатирована 1-я степень АГ, у 762 (59,7%) – 2-я. Все пациенты имели высокий сердечно-

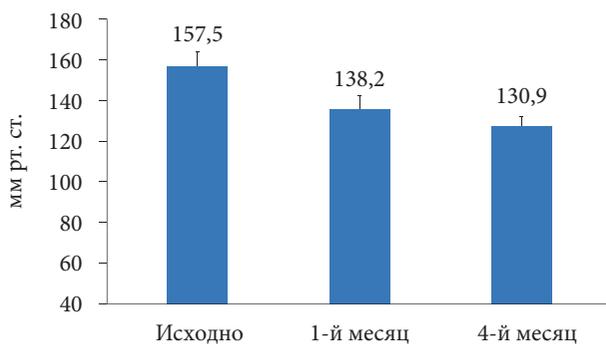


Рис. 1. Снижение САД на фоне лечения Эгипресом у больных СД

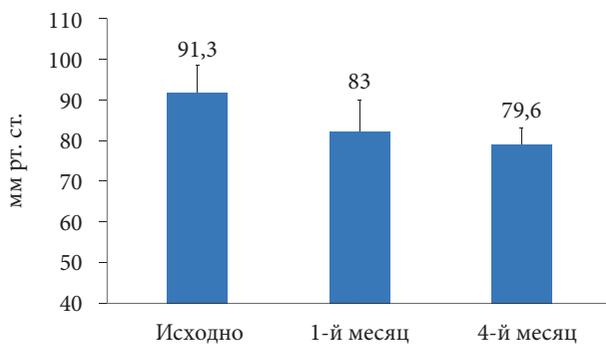


Рис. 2. Снижение ДАД на фоне лечения Эгипресом у больных СД

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Фотосъемка проведена
в конном парке «Братия Лазарь»
Lazar Team
www.lazar-team.ru



08.2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капсуле 1 раз/сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

Реклама

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

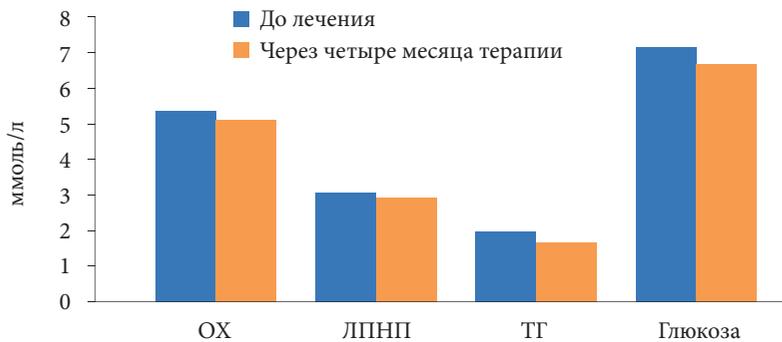
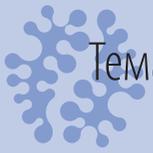


Рис. 3. Снижение показателей ОХ, ЛППН, ТГ и глюкозы у больных СД на фоне терапии Эгипресом

сосудистый риск. Наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД и АГ была дислипидемия (84,4%). Кроме того, 45,9% больных с СД и АГ страдали ожирением, у 48,7% отмечено поражение органов-мишеней, в частности гипертрофия левого желудочка (32,5% случаев).

Через четыре месяца целевой уровень АД достигнут у 69,8% больных с СД и АГ – первичная конечная точка. Только 37,5% больных потребовалось назначение максимальной дозы (10/10 мг) фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (третий визит). Следовательно, желаемый целевой уровень АД мог быть достигнут позже за счет дальнейшего титрования дозы. Уровень АД у пациентов с СД снизился с 157,5/91,3 ± 9,55/7,58 (первый визит) до 130,9/79,6 ± 7,35/5,81 мм рт. ст. (третий визит). В целом АД уменьшилось на 26,6/11,7 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) (рис. 1 и 2).

Процент снижения – 16,6/12,3 ($p < 0,0001$). При этом изменилась частота пульса – с 78,0 ± 8,47 (первый визит) до 72,9 ± 6,02 удара/мин (третий визит). Данный показатель уменьшился на 5,1 ± 7,51 удара/мин ($p < 0,0001$).

Оценка вторичной конечной точки исследования показала, что

через четыре месяца на фоне терапии уровень общего холестерина (ОХ) снизился с 5,5 ± 1,13 до 5,2 ± 0,95 ммоль/л ($p < 0,0001$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛППН) – с 3,2 ± 0,93 до 3,0 ± 0,77 ммоль/л, ТГ – с 7,2 ± 1,14 до 2,0 ± 1,97 ммоль/л ($p < 0,001$), в то время как уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличился на 4,1% ($p = 0,0012$) (рис. 3). Уровень глюкозы в крови натощак уменьшился с 7,2 ± 1,88 до 6,7 ± 1,38 ммоль/л ($p < 0,0001$) (рис. 3), гликозилированного гемоглобина – на 4,6% (абсолютное значение на 0,3 единицы) ($p < 0,0001$). В результатах лабораторных анализов других значимых изменений обнаружено не было. Пациенты с СД хорошо переносили разные фиксированные дозы рамиприла/амлодипина – нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не отмечено [45].

Терапия различными дозами Эгипреса® подтвердила эффективность препарата у пациентов с СД – 70% из них достигли целевого уровня АД. На момент заключительного визита только 37,5% больных принимали максимальную дозу препарата (рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг). Терапия Эгипресом хорошо переносилась и оказывала положительное вли-

яние на углеводный и липидный обмен [45].

Заключение

Сочетание АГ и СД резко повышает риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, особенно при наличии микроальбуминурии/протеинурии. Главной задачей в профилактике осложнений при СД является снижение АД менее 140/85 мм рт. ст. Таким образом уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов). Приоритетной группой антигипертензивных средств являются блокаторы РААС, в том числе иАПФ. Внутри этой группы предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим доказанный эффект на снижение риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, например рамиприлу. В качестве второго препарата можно использовать антагонисты кальция или тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Как показывают результаты исследований, антагонисты кальция (амлодипин и др.) имеют преимущества перед диуретиками. Среди имеющихся в России фиксированных комбинаций «иАПФ/антагонист кальция» особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (рамиприл/амлодипин), который, по данным клинических исследований и клинической практики, продемонстрировал у больных с АГ и СД высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на липидный и углеводный обмен. Широкое применение Эгипреса позволит улучшить контроль АД и, следовательно, снизить частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у такой категории больных. Ⓢ

Литература

- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011.
- Koivisto V.A., Stevens L.K., Mattock M. et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group // Diabetes Care. 1996. Vol. 19. № 7. P. 689–697.
- Chair H., Sowers J.R. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hyper-

эндокринология



- tension in diabetes // *Hypertension*. 1994. Vol. 23. № 2. P. 145–158.
4. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
 5. Zhang Y, Zhang X., Liu L. et al. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial // *Eur. Heart. J.* 2011. Vol. 32. № 12. P. 1500–1508.
 6. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.
 7. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet*. 1998. Vol. 351. № 9118. P. 1755–1762.
 8. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group // *JAMA*. 1996. Vol. 276. № 23. P. 1886–1892.
 9. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. № 9. P. 677–684.
 10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 829–840.
 11. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
 12. Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients // *J. Hypertens*. 2011. Vol. 29. № 7. P. 1253–1269.
 13. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 3. P. 1086–1097.
 14. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 17. P. 1575–1585.
 15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
 16. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve // *Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. № 23. P. 2837–2840.
 17. Redon J., Mancia G., Sleight P. et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59. № 1. P. 74–83.
 18. Cederholm J., Gudbjornsdottir S., Eliasson B. et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II) // *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30. № 10. P. 2020–2030.
 19. Cooper-DeHoff R.M., Gong Y., Handberg E.M. et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease // *JAMA*. 2010. Vol. 304. № 1. P. 61–68.
 20. Wijkman M., Lanne T., Engvall J. et al. Masked nocturnal hypertension – a novel marker of risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 7. P. 1258–1264.
 21. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 10. P. 907–917.
 22. Mancia G., Schumacher H., Redon J. et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) // *Circulation*. 2011. Vol. 124. № 16. P. 1727–1736.
 23. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Cardio-renal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 2204–2213.
 24. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 15. P. 1547–1559.
 25. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings // *JAMA*. 1997. Vol. 277. № 16. P. 1293–1298.
 26. Yano Y., Fujimoto S., Sato Y. et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population // *Kidney Int.* 2012. Vol. 81. № 3. P. 293–299.
 27. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 13. P. 877–884.
 28. Wright J.T. Jr., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 19. P. 2421–2431.
 29. Ruggenenti P., Perna A., Loriga G. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 365. № 9463. P. 939–946.
 30. Sarnak M.J., Greene T., Wang X. et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease:



- long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. № 5. P. 342–351.
31. Appel L.J., Wright J.T. Jr., Greene T. et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 10. P. 918–929.
 32. Upadhyay A., Earley A., Haynes S.M., Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 8. P. 541–548.
 33. Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9668. P. 1009–1015.
 34. Lea J., Greene T., Hebert L. et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 8. P. 947–953.
 35. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 8. P. 921–927.
 36. Schmieder R.E., Mann J.F., Schumacher H. et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. № 7. P. 1353–1364.
 37. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. № 1. P. 30–48.
 38. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9568. P. 1208–1219.
 39. Ruggenenti P., Fassì A., Ilieva A.P. et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 207–216.
 40. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9721. P. 1173–1181.
 41. Pisoni R., Acelajado M.C., Cartmill F.R. et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease // *J. Hum. Hypertens.* 2012. Vol. 26. № 8. P. 502–506.
 42. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 23. P. 2417–2428.
 43. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators // *Can. J. Cardiol.* 1996. Vol. 12. № 2. P. 127–137.
 44. Gerstein H.C., Bosch J., Pogue J. et al. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes. The MICRO-HOPE Study. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. Heart Outcomes Prevention Evaluation // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. № 11. P. 1225–1228.
 45. Tomcsany J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MONitorozása és beavatkozással járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány) // *Hypertonia és Nephrologia.* 2013. Vol. 17. № 2. P. 49–96.

A Modern View on Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus: Prioritized Using of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Combined with Calcium Antagonist

O.D. Ostroumova, V.A. Dudayev, A.A. Zykova

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Here, we provide the data about incidence rate and risk for development of complications in patients with diabetes mellitus and arterial hypertension. Based on the modern recommendations on treatment of arterial hypertension there were discussed issues of target level for arterial blood pressure in patients with diabetes mellitus including diabetic nephropathy, the onset of medicated antihypertensive therapy, and selection of antihypertensive drugs. There were demonstrated advantages from combining angiotensin-converting enzyme inhibitor together with calcium antagonist in this cohort of patients. There are presented the data from large RAMONA study that demonstrated high efficacy and safety as well as positive metabolic effects from using a fixed-dose combination of ramipril and amlodipine.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, antihypertensive therapy, fixed-dose combination of ramipril and amlodipine

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

24–26 марта 2015 г., г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация
на официальном сайте Форума
www.cardioprogress.ru





¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
² Эндокринологический
научный центр

Роль эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

А.Е. Удовиченко¹, С.А. Терехин², В.Ю. Калашников²

Адрес для переписки: Виктор Юрьевич Калашников, victor9368@gmail.com

При сахарном диабете (СД) повышен риск развития и быстрого прогрессирования атеросклероза; для таких больных характерны диффузное поражение коронарного русла, большая частота встречаемости многососудистого поражения, выраженный кальциноз. В результате, с одной стороны, увеличивается потребность в восстановлении коронарного кровотока, с другой – существенно затрудняется проведение как эндоваскулярной, так и хирургической реваскуляризации. В статье представлен обзор исследований, посвященных сравнению возможностей медикаментозного, эндоваскулярного и хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, медикаментозная терапия

Сахарный диабет (СД) является фактором риска развития и быстрого прогрессирования атеросклероза. У пациентов с СД повышен риск внезапной смерти и развития инфаркта миокарда [1, 2]. Так, сердечно-сосудистая смертность

от ишемической болезни сердца (ИБС) среди мужчин, страдающих СД, в два раза превышает таковую у пациентов без диабета, а среди женщин – более чем в четыре раза [3].

Для больных СД характерны диффузное поражение коро-

нарного русла, большая частота встречаемости многососудистого поражения, выраженный кальциноз [4–6].

В результате, с одной стороны, увеличивается потребность в восстановлении коронарного кровотока, с другой – существенно затрудняется проведение как эндоваскулярной, так и хирургической реваскуляризации.

Методы хирургической реваскуляризации включают классическое аортокоронарное шунтирование (аутовенозные шунты) (АКШ), сочетание аутовенозных шунтов и маммаро-коронарного анастомоза (артериальный анастомоз между левой внутренней грудной артерией (маммарной) и передней межжелудочковой (коронарной) артерией) и полную артериальную реваскуляризацию с применением двух маммаро-коронарных анастомозов (левого и правого).

Основным методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в настоящее время явля-



ется стентирование, однако в некоторых случаях может использоваться и «чистая» баллонная ангиопластика (БАП). При этом применяются как голометаллические стенты, так и стенты, покрытые различными биоактивными полимерами (чаще всего выделяющими лекарственный препарат с цитостатическим действием). Внедрение в практику последних позволяет успешно справляться с таким частым осложнением БАП и стентирования, как рестеноз (повторное сужение коронарной артерии в месте имплантации стента).

Эпоха эндоваскулярного лечения ИБС началась с использования БАП. Первая проблема, с которой пришлось столкнуться интервенционным кардиологам при ЧКВ у пациентов с СД, – очень высокая частота осложнений уже на госпитальном этапе. Один из первых крупных регистров БАП был опубликован в 1996 г. В него вошли 2114 пациентов, в том числе 281 больной СД. Несмотря на то что пациенты не отличались по полноте реваскуляризации и частоте успешного ангиографического результата, суммарная частота смертельных исходов и осложнений (инфаркт миокарда и необходимость экстренного АКШ) была в два раза выше в группе пациентов с СД. Общая же летальность в этой группе оказалась в шесть (!) раз выше [6].

Прогресс в технике ангиопластики, а также появление и широкое использование коронарных стентов привели к быстрому улучшению непосредственных клинических результатов ЧКВ у пациентов с СД. В 1997–2001 гг. количество успешных ЧКВ увеличилось с 77% (1985–1986) до 96%; частота случаев острой окклюзии коронарной артерии снизилась с 2,2 до 0,9%, что в результате привело к улучшению основных показателей оценки эффективности: госпитальная летальность снизилась с 4,3 до 1,9%, частота инфарктов миокарда – с 7,4 до 1,0%, экстренного АКШ – с 6,2 до 0,8% [7].

Дальнейшее развитие интервенционной кардиологии способствовало улучшению результатов ЧКВ у больных СД, однако тенденция к худшей переносимости самой манипуляции и худшим отдаленным клиническим результатам продолжала сохраняться.

На первое место среди причин, ухудшающих отдаленные результаты оперативного лечения у больных СД, вышла необходимость проведения повторных вмешательств вследствие высокой частоты рестеноза.

В разных исследованиях частота рестеноза в группе пациентов с СД колебалась от 47 до 71%, при этом авторам не всегда удавалось найти другие достоверные predisposing факторы его развития [8–11]. Использование стентов улучшило непосредственные клинические результаты, однако не помогло кардинально решить проблему рестеноза и связанного с ним инфаркта миокарда, как смертельного, так и несмертельного. В одном из крупных исследований, включившем более 700 пациентов с СД, сердечная смертность в течение года составила 5,7% (в группе пациентов без СД – 2,9%, $p < 0,001$), суммарная частота сердечной смерти и несмертельного инфаркта миокарда – 8,0 против 4,6% соответственно [12].

При оценке отдаленных (шесть месяцев) ангиографических результатов ЧКВ в группе больных СД также отмечена более высокая частота рестеноза (31,1 против 20,6% соответственно, $p < 0,001$). Дополнительными факторами риска оказались малый диаметр артерии и общая длина стентированного сегмента [13], при этом у пациентов с СД независимо от диаметра пораженной артерии рестеноз наблюдался чаще [12].

Следующий этап в интервенционной кардиологии – использование стентов с лекарственным покрытием – принес новые надежды на улучшение отдаленных результатов стентирования у пациентов с СД.

Применение стентов с лекарственным покрытием сиролиму

Использование стентов улучшило непосредственные клинические результаты, однако не помогло кардинально решить проблему рестеноза и связанного с ним инфаркта миокарда, как смертельного, так и несмертельного. В одном из крупных исследований, включившем более 700 пациентов с СД, сердечная смертность в течение года составила 5,7% (в группе пациентов без СД – 2,9%, $p < 0,001$), суммарная частота сердечной смерти и несмертельного инфаркта миокарда – 8,0 против 4,6% соответственно

(ЛПС-стент) снизило частоту ангиографически выявляемого рестеноза у пациентов с СД с 50,5 до 17,6%, то есть его риск снизился на 65% [14]. Очень хорошо показали себя стенты с лекарственным покрытием паклитаксолом (ЛПП-стент). Частота ангиографически выявленного рестеноза за девять месяцев снизилась на 81% (6,4% по сравнению с 34,5% при использовании непокрытого стента), повторной реваскуляризации – на 65% (7,4 против 20,9%) [15].

В то же время при исследовании больших популяций пациентов был отмечен интересный факт: отсутствие улучшения комбинированного показателя «смертность + инфаркт миокарда» после установки стентов с лекарственным покрытием по сравнению с голометаллическими стентами при длительном периоде наблюдения (относительный риск (ОР) составил 0,9, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,06) [16]. Возможная причина указанного феномена была установлена – большая частота среднесрочных и отдаленных тромбозов наблюдалась у пациентов, которым выполнено стентирование с ис-



пользованием стентов с лекарственным покрытием.

Стандартная классификация тромбозов в стенке основана на времени их возникновения. Выделяют острый тромбоз в стенке (< 24 часов от имплантации) и подострый тромбоз (1–30 суток). Поздний тромбоз определяется как тромбоз, произошедший в промежутке времени от одного месяца до одного года, очень поздний – больше года от даты имплантации [17]. Во многих исследованиях отмечено, что тромбозы в стентах с лекарственным покрытием развиваются в срок от года до четырех лет, что может быть частично объяснено более поздними сроками эндотелизации таких стентов [18, 19].

Причины тромбоза стентов различны, однако многие исследования подтверждают более высокую распространенность данного осложнения у пациентов с СД, в особенности при инсулинзависимом СД [20, 21]. Так, в четырехлетнем крупном когортном исследовании, включившем 8146 пациентов, которым было проведено ЧКВ с использованием ЛПС-стентов (n = 3823) или ЛПП-стентов (n = 4323), СД оказался независимым предиктором тромбоза стента в целом, а также раннего и позднего тромбоза стента и практически единственным значимым предиктором раннего тромбоза [22]. В шведском регистре коронарной ангиографии и ангиопластики (73 798 стентов, как покрытых, так и непокрытых) наличие у пациента инсулинзависимого СД увеличивало ОР тромбоза стента в 1,77 раза (99% ДИ 1,21–2,58) [23].

Большой риск тромбоза стента у пациентов с СД, скорее всего, обусловлен сочетанием таких факторов, как диффузное поражение и большая длина стеноза в сочетании с меньшим диаметром пораженного сосуда. Это приводит к субоптимальному результату стентирования. Ранее проведенные исследования показали, что и диаметр сосуда, и длина пораженного сегмента яв-

ляются предикторами тромбоза стента [18], что и объясняет предрасположенность к развитию этого осложнения у пациентов с СД, в особенности при неадекватной антитромбоцитарной терапии.

Несмотря на то что для оценки продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДААТ) у больных СД после имплантации стентов с лекарственным покрытием необходимы дополнительные исследования, следует избегать любых причин прекращения этой терапии. Если больной нуждается в медицинских манипуляциях или операциях, требующих отмены ДААТ, необходима дополнительная оценка риска тромбоза стента: наличие почечной недостаточности, бифуркационного поражения и др. [24]. Таким образом, принимая во внимание необходимость проведения годичного курса ДААТ у больных СД, плановые оперативные вмешательства следует откладывать как минимум на год. Если хирургическое вмешательство нельзя отложить, должна быть продолжена хотя бы терапия аспирином [25].

Сравнительные возможности консервативного, эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС у пациентов с СД изучались во многих клинических исследованиях. Одним из наиболее ранних и значимых по этой проблеме было исследование BARI (начато в 1988 г.). В него было включено 1829 пациентов со стабильной ИБС, вызванной многососудистым поражением коронарного русла. Участников рандомизировали на две группы: в первой проводили ЧКВ, во второй – АКШ. У всех пациентов первой группы в качестве метода ЧКВ использовалась классическая БАП. Пациенты наблюдались в среднем 5,4 года. Выживаемость в целом составила 89,3% в группе АКШ и 86,3% в группе ЧКВ (p = 0,19), то есть статистически значимых различий по этому показателю достигнуто не было. Однако в подгруппе пациентов с верифицированным СД, получавших

на момент начала исследования лечение пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином, результаты для группы ЧКВ оказались удручающими: выживаемость пациентов составила 65,5% (по сравнению с 80,6% в группе АКШ, p = 0,003) [26]. Было также выявлено, что использование маммарного шунта (маммаро-коронарного шунтирования, МКШ) у пациентов с СД является более предпочтительным по сравнению с использованием стандартного метода аутовенозного шунтирования: в группе пациентов с тяжелым СД сердечная летальность составила 2,9% при использовании МКШ, 18,2% при использовании АКШ и 20,6% при использовании ЧКВ. Подобная тенденция сохранилась и через 10 лет наблюдения. Если выживаемость в целом составила 71,0% после ЧКВ и 73,5% после АКШ, в группе пациентов с леченым СД выживаемость после ЧКВ равнялась 45,5% (57,8% после АКШ (p = 0,025)) [27].

Следует отметить, что результаты исследования BARI сегодня неприменимы, поскольку в нем использовалась классическая БАП без стентирования.

Следующие исследования сравнивали результаты АКШ с новыми методиками ЧКВ – стентированием сначала непокрытыми, а затем покрытыми лекарством стентами.

Классическим исследованием считается исследование ARTS. В него также были включены пациенты с многососудистым поражением коронарного русла. Анализ годичной выживаемости без сердечно-сосудистых осложнений показал, что наилучшие результаты достигаются методом АКШ (84%), в группе пациентов без СД этот показатель составил 76% (p = 0,04), в группе пациентов с СД – всего 63% (p < 0,001). Необходимо отметить, что больший вклад в увеличение количества осложнений внесла не разница в выживаемости, а повторные реваскуляризации в группе ЧКВ [28]. Через пять лет наблюдения



вышеописанная тенденция сохранилась: общее количество сердечно-сосудистых осложнений, включая повторную реваскуляризацию, составило в группе ЧКВ 55% у пациентов с СД и 39% у пациентов без СД ($p = 0,03$), в то время как в группе АКШ значимых различий между подгруппами не было и общая частота осложнений составила 25 и 21% соответственно ($p = 0,42$). Кроме того, в группе ЧКВ наблюдалась более высокая смертность у пациентов с СД – 13,4 против 6,8% ($p = 0,03$) [29].

Наиболее значимым исследованием, в котором сравнивались результаты ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием и АКШ, стало исследование SYNTAX. Для ЧКВ использовали ЛПП-стент (TAXus). Исследование включало пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, в том числе со стенозами ствола левой коронарной артерии, в частности 452 пациентов с СД (получавших лечение пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином).

Годичная выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений оказалась существенно выше у пациентов с СД после ЧКВ, нежели после АКШ (26,0 против 14,2% соответственно, ОР 1,83). Причина различий – большая частота повторных реваскуляризаций. При этом ОР повторной реваскуляризации у пациентов с СД в группе ЧКВ по сравнению с группой АКШ составил 3,18 (20,3 против 6,4%, $p < 0,001$), а в группе без диабета – 1,94 (11,1 против 5,7%, $p < 0,001$) [30]. Подобная тенденция сохранилась и через пять лет. Среди пациентов с СД и трехсосудистым поражением коронарного русла суммарная частота тяжелых сердечно-сосудистых осложнений равнялась 45,5% в группе ЧКВ и 23,6% в группе АКШ ($p < 0,001$, ОР 2,30) [31].

Исследование CARDia было организовано для сравнения результатов ЧКВ и АКШ только у пациентов с СД. В него были включены

пациенты как с многососудистым поражением, так и с комплексным поражением одной коронарной артерии ($n = 510$). В качестве первичной конечной точки использовалась суммарная частота смерти, инфаркта миокарда или инсульта в течение года после рандомизации, вторичной конечной точкой считалась сумма первичной конечной точки и частоты повторной реваскуляризации в течение года. У 69% больных в группе ЧКВ использованы ЛПС-стенты. Суммарная частота смерти, инфаркта миокарда и инсульта в группе ЧКВ составила 13,0%, в группе АКШ – 10,5% (ОР 1,25). Суммарная частота смерти, инфаркта миокарда, инсульта и повторной реваскуляризации в группе ЧКВ – 19,3%, в группе АКШ – 11,3% [32].

Неидеальные результаты как интервенционного, так и хирургического лечения ИБС у пациентов с СД заставили проводить исследование по сравнению прямой реваскуляризации (любым из методов) с медикаментозной терапией. Исследование BARI-2D было спланировано для того, чтобы ответить на вопрос: улучшает ли прямая реваскуляризация миокарда выживаемость пациентов с СД и стабильной ИБС? В исследовании участвовали 2368 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС: 1903 пациента были рандомизированы в группу медикаментозной терапии, а остальные подвергнуты хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации. Первичной конечной точкой считалась смерть от любых причин, вторичной – суммарная частота смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Пятилетняя выживаемость составила 88,3% в группе реваскуляризации и 87,8% в группе медикаментозной терапии. В группе АКШ частота выживаемости без тяжелых сердечно-сосудистых осложнений была выше в подгруппе хирургического лечения, нежели медикаментозного (77,6 против 69,5%, $p = 0,01$), а в группе ЧКВ через пять лет различий между подгруппами не было (78,9 против 77,0%, $p = 0,15$) [33].

Неидеальные результаты интервенционного и хирургического лечения ИБС у пациентов с СД заставили проводить исследования по сравнению прямой реваскуляризации (любым из методов) с медикаментозной терапией

Такие же результаты были получены и в исследовании COURAGE. В нем участвовали 2287 пациентов с подтвержденной стабильной стенокардией, 766 из них с СД. В качестве метода лечения использовалось либо ЧКВ в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией, либо оптимальная медикаментозная терапия без реваскуляризации. Первичная конечная точка – суммарная смертность и несмертельный инфаркт миокарда в течение срока наблюдения (4,6 года). В подгруппе пациентов с СД первичная конечная точка достигнута в 25% случаев в группе ЧКВ и в 24% случаев в группе медикаментозной терапии ($p = 0,33$) [34].

Следовательно, хирургическая реваскуляризация (АКШ) оказывает больший защитный эффект, чем ЧКВ, у пациентов с СД. Причиной этого, в частности, может являться более полная реваскуляризация при проведении АКШ. В сочетании с большей частотой рестенозов у пациентов с СД более полная реваскуляризация может существенно повлиять на отдаленные результаты ЧКВ.

В то же время не следует забывать о большей травматичности АКШ и связанной с ним периоперационной смертности. Традиционно считается, что смертность после АКШ у пациентов с СД выше, чем у пациентов без СД. Например, в исследовании J. Herlitz и соавт. 30-дневная смертность после АКШ составила 6,7% в группе пациентов с СД по сравнению с 3,0% в группе пациентов без СД ($p < 0,01$). Смертность от одного месяца до двух лет после



АКШ – 7,8 против 3,6% соответственно ($p < 0,01$) [35]. В более поздних исследованиях отмечено сохранение тенденции к более высокой частоте периоперационных осложнений. Так, на основании базы данных рандомизированного клинического исследования САВG Patch Trial пациенты с СД имели на 44% более высокий риск повторных госпитализаций по любым причинам ($p = 0,0001$) и на 24% – по сердечно-сосудистым ($p < 0,05$) [36]. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что окончательного решения вопроса о не-

обходимости и методах реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС на фоне СД пока не существует. Несомненные преимущества АКШ в плане отдаленных результатов позволяют считать этот метод приоритетным в связи с относительно низким риском острых периоперационных осложнений. Малая травматичность эндоваскулярных методов и возможность многократных реинтервенций делает ЧКВ наиболее приемлемым как для пациентов, так и для врачей-кардиологов. Развитие инструментов для стентирования, появление стентов из новых

материалов и с менее агрессивными лекарственными покрытиями позволяют надеяться на дальнейшее улучшение не только непосредственных, но и отдаленных результатов ЧКВ у пациентов с СД. Именно поэтому на сегодняшний день одной из главных задач врачей-эндокринологов и кардиологов по-прежнему остается максимально возможная, близкая к оптимальной медикаментозная терапия, которая позволяет улучшить результаты любого из методов реваскуляризации и не только продлить жизнь пациента с СД, но и сделать ее комфортной. ☺

Литература

1. Leal J., Gray A.M., Clarke P.M. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. № 7. P. 834–839.
2. Franco O.H., Steyerberg E.W., Hu F.B. et al. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 11. P. 1145–1151.
3. Kannel W.B. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study // *Am. Heart J.* 1985. Vol. 110. № 5. P. 1100–1107.
4. Mak K.H., Moliterno D.J., Granger C.B. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 30. № 1. P. 171–179.
5. Woodfield S.L., Lundergan C.F., Reiner J.S. et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 28. № 7. P. 1661–1669.
6. Kip K.E., Faxon D.P., Detre K.M. et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry // *Circulation.* 1996. Vol. 94. № 8. P. 1818–1825.
7. Freeman A.M., Abbott J.D., Jacobs A.K. et al. Marked improvements in outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus // *J. Interv. Cardiol.* 2006. Vol. 19. № 6. P. 475–482.
8. Vandormael M.G., Deligonul U., Kern M.J. et al. Multilesion coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987. Vol. 10. № 2. P. 246–252.
9. Quigley P.J., Hlatky M.A., Hinohara T. et al. Repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty and predictors of recurrent restenosis // *Am. J. Cardiol.* 1989. Vol. 63. № 7. P. 409–413.
10. Rensing B.J., Hermans W.R., Vos J. et al. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) Study Group // *Circulation.* 1993. Vol. 88. № 3. P. 975–985.
11. Weintraub W.S., Kosinski A.S., Brown C.L., King S.B. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 21. № 1. P. 6–14.
12. Elezi S., Kastrati A., Pache J. et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. № 7. P. 1866–1873.
13. West N.E., Ruygrok P.N., Disco C.M. et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 7. P. 867–873.
14. Moussa I., Leon M.B., Baim D.S. et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIROlimUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 19. P. 2273–2278.
15. Hermiller J.B., Raizner A., Cannon L. et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS trial in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45. № 8. P. 1172–1179.
16. Stenestrand U., James S.K., Lindbäck J. et al. Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 2. P. 177–186.
17. Windecker S., Meier B. Late coronary stent thrombosis // *Circulation.* 2007. Vol. 116. № 17. P. 1952–1965.
18. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9562. P. 667–678.
19. Pfisterer M.E. Late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation for acute myocardial infarction: a new red flag is raised // *Circulation.* 2008. Vol. 118. № 11. P. 1117–1119.



20. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents // JAMA. 2005. Vol. 293. № 17. P. 2126–2130.
21. Machecourt J., Danchin N., Lablanche J.M. et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 50. № 6. P. 501–508.
22. Wenaweser P., Daemen J., Zwahlen M. et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 14. P. 1134–1140.
23. Lagerqvist B., Carlsson J., Fröbert O. et al. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // Circ. Cardiovasc. Interv. 2009. Vol. 2. № 5. P. 401–408.
24. Legrand V. Therapy insight: diabetes and drug-eluting stents // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2007. Vol. 4. № 3. P. 143–150.
25. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. № 24. P. e44–e122.
26. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 4. P. 217–225.
27. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. № 15. P. 1600–1606.
28. Abizaid A., Costa M.A., Centemero M. et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial // Circulation. 2001. Vol. 104. № 5. P. 533–538.
29. Serruys P.W., Ong A.T., van Herwerden L.A. et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 4. P. 575–581.
30. Banning A.P., Westaby S., Morice M.C. et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 11. P. 1067–1075.
31. Kappetein A.P., Head S.J., Morice M.C. et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2013. Vol. 43. № 5. P. 1006–1013.
32. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S. et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 5. P. 432–440.
33. Chaitman B.R., Hardison R.M., Adler D. et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction // Circulation. 2009. Vol. 120. № 25. P. 2529–2540.
34. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 15. P. 1503–1516.
35. Herlitz J., Wognsen G.B., Emanuelsson H. et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting // Diabetes Care. 1996. Vol. 19. № 7. P. 698–703.
36. Whang W., Bigger J.T. Jr. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 36. № 4. P. 1166–1172.

Эндокринология

Endovascular Myocardial Revascularization in Patients with Ischemic Heart Disease and Diabetes Mellitus

A.Ye. Udovichenko¹, S.A. Terekhin², V.Yu. Kalashnikov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Endocrinology Research Center

Contact person: Viktor Yuryevich Kalashnikov, victor9368@gmail.com

Diabetes mellitus is associated with increased risk of coronary atherosclerosis and its rapid progression. Diabetic patients usually have diffuse, multi-vessel disease with pronounced calcinosis. Thus, increased need for coronary revascularization coexists with considerable difficulties during endovascular and surgical interventions.

The article reviews comparative clinical studies analyzing medical, endovascular and surgical treatments of ischemic heart disease in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, ischemic heart disease, revascularization, drug therapy



Гормон роста в лечении хронической сердечной недостаточности

И.З. Бондаренко, О.В. Шпагина

Адрес для переписки: Ирина Зиятовна Бондаренко, iz_bondarenko@mail.ru

Назначая терапию пациентам с тяжелыми стадиями хронической сердечной недостаточности, следует помнить об основных положениях российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания, опубликованных в 2013 г.

В них, в частности, сказано: «В каждом клиническом случае врач вправе сделать самостоятельный выбор: целесообразно ли точно следовать рекомендациям, или с учетом существующих факторов требуется выбрать иное решение, отличное от усредненного подхода. Высшим критерием такого выбора должна оставаться польза для конкретного пациента».

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, гормон роста, ремоделирование сердечной мышцы, соматропин

За последние 10–15 лет лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) претерпело серьезные изменения. В стандартные схемы лечения входят ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ), бета-адреноблокаторы. При тяжелых стадиях ХСН все активнее применяются и нефармакологические вмешательства: ресинхронизирующая терапия, имплантация кардиовертера дефибриллятора, трансплантация сердца [1]. Тем не менее более

1/3 пациентов со стабильной недостаточностью кровообращения II–III стадии согласно Классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA) умирают в течение трех – пяти лет [2].

Как известно, постоянная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС) согласно нейрогуморальной концепции развития ХСН приводит к формированию гипертрофии сердечной мышцы. При

естественном течении заболевания прогрессируют дилатация камер сердца и истончение всех стенок, на фоне снижения сократительных возможностей миокарда развивается систолическая дисфункция левого желудочка [3]. Антагонисты РААС и СНС, то есть ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов, а также современные селективные бета-адреноблокаторы замедляют процессы ремоделирования сердечной мышцы, поэтому востребованы в лечении ХСН. В то же время проблема низкой продолжительности жизни и риск внезапной смерти у пациентов с ХСН не утрачивают актуальности.

Свыше 15 млн россиян страдают ХСН. Из них более 2 млн имеют III–IV функциональный класс недостаточности кровообращения [1]. У таких пациентов отмечается низкое качество жизни вследствие прогрессирующей одышки вплоть до ортопноэ и крайне ограниченная повседневная физическая активность.

ХСН является осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний. При терминальной стадии развивается кардиальная кахексия, которая выражается в экстремальном снижении веса, тяжелых метаболических нару-



шениях. Вариантом ХСН, трудно поддающимся лечению, является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Одной из вероятных причин ее развития считают длительный дефицит эндогенного гормона роста (ГР) [4].

Возрастной дефицит ГР у взрослых людей ассоциирован с множеством структурных и метаболических нарушений, в частности со снижением мышечной массы тела и минеральной плотности костной ткани. Характерны также формирование абдоминального ожирения и изменение липидного профиля с повышенным уровнем атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности [5]. ГР, будучи одним из основных регуляторов процессов метаболизма, оказывает на различные ткани и органы как прямой, так и опосредованный эффект с помощью периферического посредника – инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Последний представляет собой пептидный гормон, напоминающий по строению инсулин и активно участвующий в анаболических реакциях в соединительной ткани, мышцах и сердце. До 80% циркулирующего ИФР-1 связано с ИФР-связывающим протеином – ИФРСР-3. Основное количество ИФР-1 синтезируется в клетках печени под действием ГР. Однако существуют и другие виды клеток, вырабатывающих ИФР-1 и имеющих к нему рецепторы, в частности кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты. Количество рецепторов к ИФР-1 в эндотелии сосудов больше, чем рецепторов к инсулину [6]. Действие ГР на сердце осуществляется за счет восстановления уровня экспрессии так называемой Ca^{2+} -АТФазы, которая отвечает за развитие миофибрилл в саркоплазматическом ретикулуме миокарда (рисунок). Это ведет к коррекции структурных изменений: увеличиваются толщина стенок и общая масса миокарда, улучшается насосная функция сердца.

ГР как дополнительное медикаментозное вмешательство у паци-

ентов с ХСН был применен более 20 лет назад. Первые клинические результаты о его влиянии на сократимость миокарда получены L. Thuesen и соавт. [7], которые использовали эхокардиографию (ЭхоКГ) для демонстрации усиления сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) у молодых добровольцев. Им подкожно вводили соматропин в течение семи дней. S. Genth-Zotz и соавт. [8] включили в исследование пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения II–III стадии, находившихся на стандартной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками, бета-адреноблокаторами, сердечными гликозидами. Всем пациентам ранее проводились реваскуляризирующие вмешательства на коронарных артериях, однако фракция выброса ЛЖ не превышала 40%. ГР вводили в дозе 2 МЕ (международные единицы) в день. Помимо ЭхоКГ проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) для измерения конечного диастолического объема ЛЖ и толщины его задней стенки, а также спироэргометрию на тредмиле для оценки толерантности к физической нагрузке. После введения в схему лечения соматотропного гормона возрастала толерантность к физической нагрузке и максимальное потребление кислорода, отмечались позитивные сдвиги в структуре сердечной мышцы: снижался конечный диастолический объем ЛЖ и увеличивалась толщина истонченной задней стенки ЛЖ, что сопровождалось уменьшением функционального класса ХСН.

При этом фракция выброса ЛЖ существенно не изменялась. Через три месяца после отмены лечения достоверно нарастали клинические проявления заболевания: ХСН возвращалась к прежней стадии. Остальные показатели существенно не изменялись.

S. Fazio и соавт. в 1996 г. использовали ГР для лечения ДКМП [9]. В ходе данного исследования мониторировали уровень ИФР-1. Семь пациентов с III и IV стадией ХСН принимали соматотропный гормон в дозе 14 МЕ в неделю в течение трех месяцев с контролем исследуемых показателей через три месяца. За период наблюдения уровень ИФР-1 в сыворотке крови вырос вдвое, но исследователи не прокомментировали эти данные. Произошли позитивные изменения в структуре сердечной мышцы в виде увеличения массы миокарда и снижения конечного диастолического объема ЛЖ, повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась стадия недостаточности кровообращения. Изменения сохранялись в среднем от трех до четырех месяцев после отмены лечения. Именно это исследование позволило сделать вывод о возможности применения ГР для коррекции ХСН у больных с ДКМП.

В 1998 г. K. Ostersiel спланировал целенаправленное мониторирование уровня ИФР-1, когда проводил рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки эффективности ГР у 50 пациентов с ДКМП, осложненной III и IV стадией ХСН [10]. Через три месяца уровень ИФР-1 увеличился на 70%,



! Восстановление уровня экспрессии Ca^{2+} -АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме миокарда

Рисунок. Влияние гормона роста на структуру сердечной мышцы

Эндокринология



масса миокарда – на 27%. При этом не изменились фракция выброса ЛЖ, уровень артериального давления, а также толерантность к физической нагрузке. Исследователь предположил, что увеличение массы миокарда ЛЖ тесно связано с увеличением концентрации ИФР-1. Чтобы подтвердить данное предположение, А. Guistina и соавт. [11] вводили пациентам ГР непрерывно в течение 24 часов внутривенно в дозе 0,1 МЕ/кг с трехкратным мониторингом ИФР-1 в течение трех суток. Исследователи исходили из того, что период полувыведения эндогенного ГР очень короткий, поскольку его секреция происходит спонтанно, обычно в ночное время. Время полувыведения ИФР-1, напротив, намного длиннее и его концентрация в течение дня существенно не меняется. В связи с этим забор крови для определения эндогенной секреции ГР согласно физиологическому ритму осуществлялся каждые 20 минут с 22.00 до 6.00. ИФР-1 измеряли дважды – в начале исследования и через 24 часа. 12 пациентов были отобраны в зависимости от стадии ХСН: больным с фракцией выброса ЛЖ менее 35% проводили катетеризацию правых отделов сердца (гемодинамические показатели оценивались в течение 48 часов). Авторы показали, что внутривенная инфузия ГР в течение суток существенно увеличивает сократимость миокарда и снижает сосудистое сопротивление. Причем эти изменения регистрировались уже через 4 часа после начала инфузии и сохранялись длительное время после прекращения лечения.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы. Во-первых, улучшение функции миокарда не обязательно связано с развитием его компенсаторной гипертрофии. Во-вторых, у пациентов с низким исходным уровнем ИФР-1 при введении ГР отмечается менее выраженное повышение ИФР-1 и, вероятно, более слабый гемодинамический ответ. То есть эффективность терапии

у больных ХСН зависит от исходного уровня ГР и ИФР-1. Возможно, не стоит ожидать серьезного улучшения при применении ГР у пациентов с ХСН, имеющих низкий уровень ИФР-1.

Благодаря результатам нескольких крупных клинических исследований последних лет значительно вырос интерес к соматотропному гормону как вспомогательному средству в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 2012 г. в Бостоне (США) завершилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого оценивали влияние ГР на строение тела и маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с абдоминальным ожирением. 79 женщин в предменопаузе в течение шести месяцев получали терапию ГР в дозе $1,7 \pm 0,1$ мг/день. Стандартное отклонение от среднего (повышение) ИФР-1 составило от $-1,7 \pm 0,08$ до $-0,1 \pm 0,3$. Результаты показали, что терапия ГР снижала количество общего абдоминального и висцерального жира, оцененного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). При этом повышалась тощаковая масса тела, улучшался липидный профиль: уменьшалась концентрация апоВ и соотношение апоВ/ЛПНП, белков, отвечающих за быстрое прогрессирование атеросклероза, по сравнению с группой плацебо [12].

На сегодняшний день до 40% пациентов с ХСН имеют дефицит соматотропного гормона. В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности заместительной терапии ГР у пациентов с ХСН, исходно имевших его дефицит [13]. Из 158 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет было отобрано 56 пациентов, которые получали или препарат соматотропного гормона (первая группа), или оптимальную медикаментозную терапию (вторая группа). Критерии включения были следующими:

- ✓ наличие дефицита ГР, подтвержденного тестом с аргинином;
- ✓ недостаточность кровообращения II–IV функционального класса (по классификации NYHA);
- ✓ фракция выброса ЛЖ менее 40%;
- ✓ конечный диастолический объем ЛЖ более 60 мл;
- ✓ клиническая стабильность на момент включения в исследование.

В исследование не включались пациенты со злокачественными опухолями, активными стадиями эндокардита, миокардита, гепатита, а также с острым инфарктом миокарда. Период наблюдения составил четыре года. Основным критерием оценки эффективности являлась динамика максимальной поглощения кислорода при тредмил-тесте, дополнительными – фракция выброса ЛЖ, индекс конечного систолического объема ЛЖ, концентрация в сыворотке N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NTproBNP – pro-hormone brain-type natriuretic peptide), отражающего тяжесть ХСН.

Все 17 пациентов, рандомизированных в группу ГР, завершили исследование, тогда как из группы стандартной медикаментозной терапии таковых насчитывалось 14 человек (трое пациентов умерло от декомпенсации ХСН). В первой группе достоверно возросли толерантность к физической нагрузке ($p \leq 0,001$) и максимальный объем потребляемого кислорода ($7,1 \pm 0,6$ против $1,8 \pm 0,5$ мл/кг/мин). Фракция выброса ЛЖ достоверно увеличилась у пациентов, получавших ГР. В то же время во второй группе насосная функция сердца ухудшилась (динамика фракции выброса соответственно $10 \pm 3\%$ против $-2 \pm 5\%$, $p = 0,005$). Уменьшение стадии ХСН в первой группе нашло отражение и в снижении уровня NTproBNP (с $4,7 \pm 0,7$ до $2,4 \pm 0,7$ мг/мл, $p \leq 0,001$). Во второй группе этот показатель увеличился (с $4,9 \pm 0,4$ до $5,9 \pm 0,5$ мг/мл, $p = 0,002$).



Авторы исследования сделали вывод, что заместительная терапия ГР замедляет прогрессирование ХСН у пациентов, исходно имеющих недостаточность соматотропного гормона. Это означает, что таким пациентам требуется изменение терапевтического подхода, направленного на компенсацию недостаточности кровообращения. В настоящее время продолжается многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ИФР-1 в качестве патогенетической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших острый коронарный синдром и экстренное стентирование коронарных артерий, – RESUS-AMI. Пациентам с ИБС после проведения реваскуляризирующих операций на сердце интракоронарно однократно вводят препараты рекомбинантного человеческого ИФР-1 (меказермин) в различных дозах или плацебо. Целью исследования является оценка эффективности ИФР-1 для профилактики развития ХСН у тяжелых коронарных пациентов с инфарктом миокарда [14]. Набор пациентов для участия в данном исследовании планируется завершить в ноябре 2014 г. Остается малоизученным влияние возрастного дефицита ГР на патогенез развития ИБС при ожирении. J.D. Carmichael и соавт. [15] оценивали связь между секрецией ГР, измеренной с помощью соматотропин-аргининового теста, маркерами сердечно-сосудистого риска и степенью центрального ожирения. Установлено, что пик секреции ГР в ответ на соматотропин-аргининовую стимуляцию в группе пациентов в возрасте 50–90 лет тесно связан с уровнями глюкозы натощак и инсулина, индексом массы тела (ИМТ), концентрацией липотропных высокоплотности, триглицеридов, а также количеством висцерального и периферического жира. Прогностическая значимость ГР и ИФР-1 при оценке сердечно-сосудистого риска изучалась у пациентов с избыточным весом

и ожирением 1-й степени в Эндокринологическом научном центре (г. Москва). В исследование было включено 75 мужчин (средний возраст $55,31 \pm 6,32$ года) с избыточной массой тела или ожирением 1-й степени (средний ИМТ $28,69 \pm 3,6$ кг/м²). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В первую группу вошли 45 пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ и подтвержденной ИБС II–III функционального класса по NYHA. Всем пациентам первой группы была проведена коронароангиография, выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий: однососудистое поражение у 13 человек, двух- и трехсосудистое поражение – у семи и 25 человек соответственно. Во вторую группу вошло 30 мужчин, у которых ИБС исключалась с помощью тредмил-теста (протокол В. BRUCE). Группы были сопоставимы по основным

клиническим и демографическим характеристикам. В этой группе проводилась МСКТ (Toshiba), определялся индекс коронарного кальция по шкале А. Agatson. В исследование не включались пациенты с ИМТ > 35 кг/м², сахарным диабетом, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, ХСН III функционального класса по NYHA, хронической болезнью почек начиная с 2–3-й стадии. У пациентов с ИБС отличались показатели патологического ремоделирования сердечной мышцы: конечный диастолический и систолический объем ЛЖ были достоверно ниже – $110,1 \pm 30,3$ и $92,3 \pm 21,1$ мл, $49,23 \pm 18,9$ и $38,2 \pm 9,34$ мл ($p = 0,008$ и $p = 0,003$ соответственно). Достоверно ниже была и фракция выброса ЛЖ – $56,2 \pm 6,55\%$ и $59,7 \pm 3,85\%$ ($p = 0,001$). Уровни ИФР-1 в обеих группах не различались. Уровень ГР у пациентов с ИБС был достоверно ниже ($p = 0,046$) (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов первой и второй групп по традиционным факторам риска развития ИБС

Показатели	Первая группа (n = 45)	Вторая группа (n = 30)	p
Возраст, лет	$56,4 \pm 6,29$	$53,6 \pm 6,1$	0,064
ИМТ, кг/м ²	$28,69 \pm 3,69$	$28,68 \pm 3,52$	0,998
Артериальное давление, мм рт. ст.	$124 \pm 10,18/80 \pm 4,59$	$128 \pm 9/83 \pm 6,81$	0,081/0,136
Объем талии/объем бедер	$0,98 \pm 0,09$	$1 \pm 0,06$	0,493
Ожирение 1-й стадии, %	37,2	38,5	0,917
Избыточная масса тела, %	44,2	53,8	0,436
Окружность талии, см	$102 \pm 14,6$	$103 \pm 13,3$	0,841
Нарушение толерантности к глюкозе, %	48,3	35	0,356
Артериальная гипертензия, %	76,5	63,2	0,302
Длительность артериальной гипертензии, лет	$6,16 \pm 6,57$	$5,63 \pm 6,7$	0,59
Курение, %	67,6	45,5	0,095
Фибриноген	$3,96 \pm 0,95$	$3,08 \pm 0,8$	0,003

Таблица 2. Уровень ГР и ИФР-1 у пациентов с ИБС и без ИБС

Показатели	Первая группа	Вторая группа	p
ГР, нг/мл	$0,128 \pm 0,143$	$0,156 \pm 0,104$	0,046
ИФР-1, нг/мл	$222,31 \pm 67,74$	$198,39 \pm 57,76$	0,103

эндокринология



Как известно, миокард и эндотелий сосудов экспрессируют рецепторы как для ГР, так и для ИФР-1, что позволяет предположить прямое действие ИФР-1 и ГР на сердечно-сосудистую систему. ИФР-1 является основным, но не единственным посредником ГР. Например, ГР стимулирует протоонкоген (с-мус)

в различных тканях, а также фактор роста тромбоцитов в сердце, обладающий выраженным кардиопротективным действием [16]. В связи с этим можно предположить, что дефицит ГР усугубляет патологическое ремоделирование сердечной мышцы у пациентов с высоким функциональным классом ИБС.

Данные литературы и результаты собственного исследования подтверждают значимость воздействия на уровни гормона роста как для профилактики, так и для лечения хронической сердечной недостаточности. Эта тема требует дальнейших исследований. ☼

Литература

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), 2013.
2. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // Lancet. 2003. Vol. 362. № 9386. P. 767–771.
3. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 20. № 1. P. 248–254.
4. Frustaci A., Gentiloni N., Russo M.A. Growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 9. P. 672–673.
5. Carroll P.V., Christ E.R., Bengtsson B.A. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 2. P. 382–395.
6. Chisalita S.I., Arnqvist H.J. Insulin-like growth factor I receptors are more abundant than insulin receptors in human micro- and macrovascular endothelial cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 286. № 6. P. E896–E901.
7. Thuesen L., Christiansen J.S., Sørensen K.E. et al. Increased myocardial contractility following growth hormone administration in normal man. An echocardiographic study // Dan. Med. Bull. 1988. Vol. 35. № 2. P. 193–196.
8. Genth-Zotz S., Zotz R., Geil S. et al. Recombinant growth hormone therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: effects on hemodynamics, left ventricular function, and cardiopulmonary exercise capacity // Circulation. 1999. Vol. 99. № 1. P. 18–21.
9. Fazio S., Sabatini D., Capaldo B. et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. № 13. P. 809–814.
10. Osterziel K.J., Strohm O., Schuler J. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy // Lancet. 1998. Vol. 351. № 9111. P. 1233–1237.
11. Giustina A., Volterrani M., Manelli F. et al. Endocrine predictors of acute hemodynamic effects of growth hormone in congestive heart failure // Am. Heart. J. 1999. Vol. 137. № 6. P. 1035–1043.
12. Bredella M.A., Lin E., Brick D.J. et al. Effects of GH in women with abdominal adiposity: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 166. № 4. P. 601–611.
13. Cittadini A., Marra A.M., Arcopinto M. et al. Growth hormone replacement delays the progression of chronic heart failure combined with growth hormone deficiency: an extension of a randomized controlled single-blind study // JACC Heart Fail. 2013. Vol. 1. № 4. P. 325–330.
14. Clinicaltrials.gov/tp://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01438086?term=RESUS+AMI&rank=1.
15. Carmichael J.D., Danoff A., Milani D. et al. GH peak response to GHRH-arginine: relationship to insulin resistance and other cardiovascular risk factors in a population of adults aged 50–90 // Clin. Endocrinol. 2006. Vol. 65. № 2. P. 169–177.
16. Hsieh P.C.H., MacGillivray C., Gannon J. et al. Local controlled intramyocardial delivery of platelet-derived growth factor improves postinfarction ventricular function without pulmonary toxicity // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 637–644.

Growth Hormone in the Treatment of Chronic Heart Failure

I.Z. Bondarenko, O.V. Shpagina

Endocrinology Research Center

Contact person: Irina Ziyatovna Bondarenko, iz_bondarenko@mail.ru

According to Russian National Recommendation on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2013), “in any patient with chronic heart failure, physician’s responsibility is to choose therapy – either clinical guidelines-based, or different – which most closely responds to patient’s needs.”

Key words: chronic heart failure, dilative cardiomyopathy, growth hormone, remodeling of the heart muscle, somatropin



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертония)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

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

К конгрессу готовится Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Срок
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	до 26.12.2014
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15.12.2014
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19.01.2015
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25.03.2015
Заявки на участие в выставке (приложение 6)	до 07.03.2015

КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: publish@medlife.ru (тезисы); reg@medlife.ru (конкурсные работы); kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты); trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе); stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке); secretariat@medlife.ru (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

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



¹ Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА России

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Оценка аналитической и клинической точности трех систем контроля уровня глюкозы в крови

Э.Т. Хайбулина¹, Р.А. Мамонов¹, К.А. Горст², А.В. Тимофеев²

Адрес для переписки: Алексей Валентинович Тимофеев, alvaltim@gmail.com

Индивидуальные системы контроля уровня глюкозы в крови (глюкометры) позволяют больным сахарным диабетом самостоятельно корректировать медикаментозное лечение. Эффективность и безопасность коррекции определяются прежде всего аналитической и клинической точностью глюкометров. Оценка этих параметров проведена для трех моделей глюкометров: Контур ТС, Сателлит Экспресс и ВанТач Селект.

Аналитическую точность оценивали согласно требованиям ГОСТ ISO 15197-2011, клиническую точность – согласно требованиям международного стандарта ISO 15197-2013. Показано, что глюкометры Контур ТС и ВанТач Селект по аналитической точности соответствуют, а глюкометр Сателлит Экспресс не соответствует требованиям ГОСТ ISO 15197-2011.

По клинической точности глюкометры Контур ТС и ВанТач Селект соответствуют, а глюкометр Сателлит Экспресс не соответствует требованиям ISO 15197-2013.

Ключевые слова: сахарный диабет, глюкометры, аналитическая точность, клиническая точность, безопасность

Портативными системами контроля уровня глюкозы в крови (СКГ), которые обычно называют глюкометрами, сегодня пользуются практически все больные сахарным диабетом (СД).

Основной задачей лечения СД и профилактики его осложнений является поддержание кон-

центрации глюкозы ($C_{гг}$) в крови, близкой к норме. С этой целью применяют медикаментозную терапию – инсулин и пероральные сахароснижающие средства. Эффективность и безопасность терапии зависят от правильности подбора доз этих препаратов. Если дозы недостаточны, у больных нарастает гипергликемия, что

резко повышает риск осложнений. При передозировке инсулина и пероральных сахароснижающих средств $C_{гг}$ резко падает и развивается гипогликемия. Для контроля правильности терапии (поддержания эугликемии) больные должны самостоятельно измерять $C_{гг}$ в крови, иногда до 10 раз в день. СКГ используют не только больные СД. Эти системы применяют в амбулаторных медицинских учреждениях для приблизительной оценки $C_{гг}$ при подозрении на СД. В эндокринологических стационарах с помощью СКГ проводят мониторинг $C_{гг}$ у больных СД для подбора доз инсулина и пероральных сахароснижающих средств. Кроме того, СКГ стоят на вооружении скорой помощи, медицинской службы МЧС России, военных и спортивных медиков.

Надежность показаний СКГ зависит от их аналитических характеристик, среди которых главной является аналитическая точность. Под аналитической точностью понимают степень близости результатов измерений $C_{гг}$, выполненных с помощью СКГ, к результатам референтных (эталонных) измерений. Требования к точности СКГ, применяемых в России, сформу-



лированы в межгосударственном стандарте ГОСТ ISO 15197-2011: как минимум 95% результатов, полученных с помощью СКГ, должны отклоняться от референтных результатов не более чем на $\pm 20\%$ в диапазоне $C_{гг} \geq 4,2$ ммоль/л и не более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л в диапазоне $C_{гг} < 4,2$ ммоль/л [1]. Проверка СКГ на соответствие этим требованиям в обязательном порядке проводится производителями в ходе медико-технических и клинических испытаний перед выводом на рынок.

Еще одна важная характеристика СКГ – клиническая точность, то есть способность давать результаты, не приводящие к ошибкам при определении тактики лечения. По сути, клиническая точность – это показатель клинической безопасности СКГ для пациентов. Согласно рекомендациям нового стандарта Международной организации по стандартизации (ISO – International Organization for Standardization) 15197-2013 клиническую точность СКГ оценивают с помощью номограмм Паркс [2, 3]: СКГ считается клинически точной, если не менее 99% резуль-

татов попадают в зоны А и В согласованной номограммы Паркс для СД 1 типа.

Нередко случается, что после вывода на рынок аналитическая и клиническая точность СКГ по тем или иным причинам снижаются. Это ведет к ухудшению самоконтроля $C_{гг}$. В результате падает эффективность терапии СД и профилактики его осложнений, повышается риск гипогликемии. Увеличивается вероятность ошибок в диагностическом и лечебном процессах при использовании СКГ врачами и другими медицинскими работниками. И то и другое причиняет вред больным и повышает затраты здравоохранения. Поэтому во многих странах периодически проводятся инициативные исследования, направленные на проверку аналитической и клинической точности СКГ [4, 5, 6].

Цель исследования

Оценить в соответствии с рекомендациями ГОСТ ISO 15197-2011 аналитическую точность и в соответствии с рекомендациями ISO 15197-2013 клиническую точность трех СКГ, широко распространен-

ных на российском рынке: Контур ТС, Сателлит Экспресс и ВанТач Селект.

Материал и методы исследования

Принцип оценки точности СКГ. Точность оценивали путем сравнения результатов одновременных измерений $C_{гг}$ в пробах свежей цельной капиллярной крови добровольцев с помощью СКГ и референтного метода.

Характеристика добровольцев. В экспериментах по оценке точности участвовали 104 человека (средний возраст 47 лет, 32 мужчины и 72 женщины), из них 35 здоровых людей и 69 больных СД 1 или 2 типа.

Условия и сроки проведения исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при Научно-исследовательском институте физико-химической медицины. Все добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в экспериментах. Эксперименты проводили в амбулаторных условиях, в поликлинике НИИ физико-химической медицины с апреля по июнь 2014 г. **Характеристика СКГ.** Все СКГ,

Таблица 1. Основные характеристики СКГ

Характеристики	СКГ		
Полное торговое название	Система контроля уровня глюкозы в крови «Контур ТС» (Contour TS®)	Система контроля уровня глюкозы в крови ПКГ-03 «Сателлит Экспресс»	Система контроля уровня глюкозы в крови «ВанТач® Селект (OneTouch® Select™)»
Производитель	Компания Bayer HealthCare, Швейцария	ООО «Компания «ЭЛТА»», Россия	Компания LifeScan, Inc., США
Диапазон измерения $C_{гг}$	0,6–33,3 ммоль/л	0,6–35 ммоль/л	1,1–33 ммоль/л
Допустимый гематокрит в пробах	0–70%	20–55%	30–55%
Принцип калибровки	По плазме крови	По цельной крови	По плазме крови
Принцип измерения $C_{гг}$	Электрохимический, глюкозодегидрогеназный	Электрохимический, глюкозооксидазный	Электрохимический, глюкозооксидазный
Принцип кодирования	Автоматический	По кодирующей полоске	Ручной ввод кода
Средства проверки	Контрольный раствор	Контрольная полоска	Контрольный раствор
Заводские номера глюкометров	№ 1: 5455436 № 2: 6020637	№ 1: 2038680 № 2: 3062914	№ 1: DAZPD423 № 2: DCDHL4FF
Партии тест-полосок и сроки их годности	№ 1: DP2GD3E10B, до 07.2014 № 2: DP2HD3E04C, до 08.2014	№ 1: 068, до 05.09.2014 № 2: 087, до 15.01.2015	№ 1: 3525368, до 04.2015 № 2: 3588999, до 09.2015



в том числе глюкометры и полоски, а также средства проверки СКГ были приобретены в российской аптечной сети. СКГ хранили и эксплуатировали согласно инструкциям производителей. В исследовании использовали по два глюкометра и по две партии тест-полосок каждого вида СКГ. Основные сведения о СКГ приведены в табл. 1.

Описание референтного метода измерения $C_{гг}$. Для референтных измерений применили полуавтоматический лабораторный анализатор глюкозы Biosen C-Line GP+ производства компании EKF Diagnostic (Германия). Основные характеристики анализатора приведены в табл. 2.

Описание экспериментов по оценке точности СКГ. У доброволь-

ца брали пробу крови из пальца (50–80 мкл) и определяли гематокрит методом центрифугирования в капилляре. Если гематокрит находился в пределах 30–55%, добровольца допускали к участию в экспериментах. Схема экспериментов представлена на рис. 1. Эксперименты проводили в строгом соответствии с ГОСТ ISO 15197-2011 [1]. При оценке точности каждой СКГ измеряли $C_{гг}$ в 100 пробах крови в такой последовательности:

- глюкометр № 1, полоска партии № 1;
- глюкометр № 2, полоска партии № 1;
- глюкометр № 1, полоска партии № 2;
- глюкометр № 2, полоска партии № 2.

Таким образом, для каждой СКГ выполнили 400 измерений. Кровь набирали в тест-полоски непосредственно из капли, сформированной на пальце.

Таблица 2. Характеристики анализатора Biosen

Характеристики	Описание
Тип пробы	Цельная кровь
Объем пробы	20 мкл
Принцип анализа	Кровь вносят в пробирку с гемолизирующим раствором и перемешивают. Пробирку с гемолизатом устанавливают в анализатор. Анализатор отбирает пробу гемолизата и переносит ее в ячейку с биосенсором, где измеряется $C_{гг}$
Принцип измерения	Ферментативный, амперометрический, глюкозооксидазный
Диапазон измерения $C_{гг}$	0,5–50 ммоль/л
Аналитические характеристики	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ для пробы с $C_{гг}$ 12 ммоль/л, собственный дрейф $\leq 3\%$ для 10 проб с $C_{гг}$ 12 ммоль/л

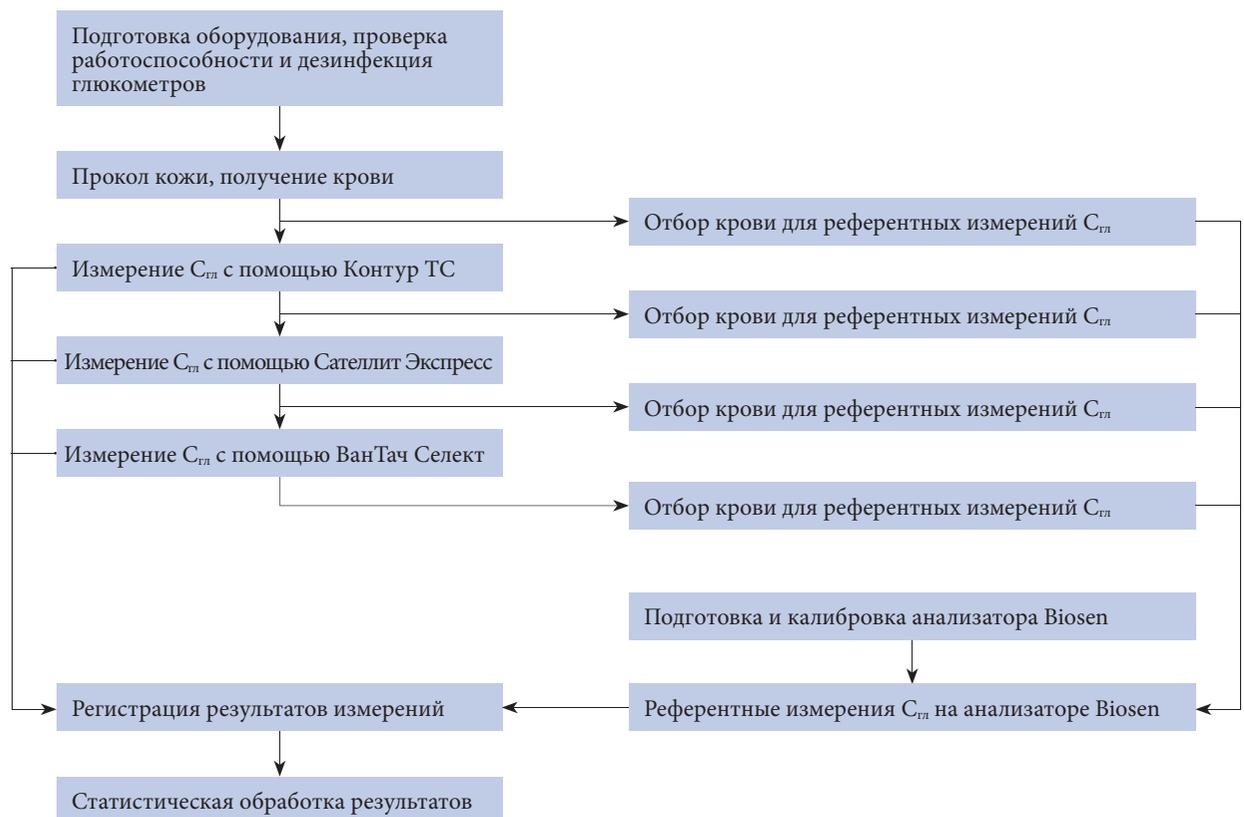


Рис. 1. Схема экспериментов по оценке точности СКГ

эндокринология



Таблица 3. Интервальное распределение проб крови по $C_{гг}$ при оценке точности СКГ

Интервал	Доля проб, %	$C_{гг}$, ммоль/л
1	5	$\leq 2,77$
2	15	$> 2,77$ и $\leq 4,44$
3	20	$> 4,44$ и $\leq 6,66$
4	30	$> 6,66$ и $\leq 11,1$
5	15	$> 11,1$ и $\leq 16,65$
6	10	$> 16,65$ и $\leq 22,2$
7	5	$> 22,2$

До и после измерений $C_{гг}$ с помощью СКГ брали по две пробы крови для референтных измерений: на поверхности чашки Петри собирали 50–60 мкл крови в большую каплю, с помощью автоматической пипетки отбирали 20 мкл крови и переносили ее в микропробирку с гемолизирующим раствором. Пробирки встряхивали на вихревом смесителе и до измерения $C_{гг}$ хранили при температуре $+4...+8$ °С. Продолжительность эксперимента для каждой из СКГ не превышала трех минут.

После референтных измерений оценивали дрейф результатов. Для этого рассчитывали относительные (в %) и абсолютные (в ммоль/л) разности между средними $C_{гг}$ измеренными на анализаторе Biosen в двух первых и двух вторых пробах. При средней $C_{гг} > 5,5$ ммоль/л в первых пробах и относительном дрейфе $< 4\%$ либо при средней $C_{гг} \leq 5,5$ ммоль/л в первых пробах и абсолютном дрейфе $< 0,22$ ммоль/л результаты эксперимента включали в статистический анализ.

Оценку точности каждой СКГ проводили в семи интервалах $C_{гг}$ (табл. 3). Приведенные в таблице границы интервалов взяты из ISO 15197-2013 [2], так как и в ГОСТ ISO 15197-2011, и в ISO 15197-2003 [7] указаны неправильные $C_{гг}$, выраженные в ммоль/л. Для получения проб крови с $C_{гг} < 2,8$ ммоль/л применяли методику состаривания нативных проб, а для получения проб крови с $C_{гг} > 22,2$ ммоль/л к нативным пробам добавляли концентрированный раствор глюкозы в 0,9%-ном растворе натрия хлорида.

Обработка первичных данных и их статистический анализ. Ре-

зультаты экспериментов регистрировали в рабочем журнале, а затем переносили в базу данных Microsoft Access. При сравнении результатов СКГ Контур ТС и ВанТач Селект с результатами анализатора Biosen использовали коэффициент 1,11 для пересчета показаний анализатора «из крови на плазму» [8]. Для статистических вычислений и графического представления результатов применили программу MedCalc (MedCalc for Windows, version 12.6.1; MedCalc Software, Ostend, Belgium).

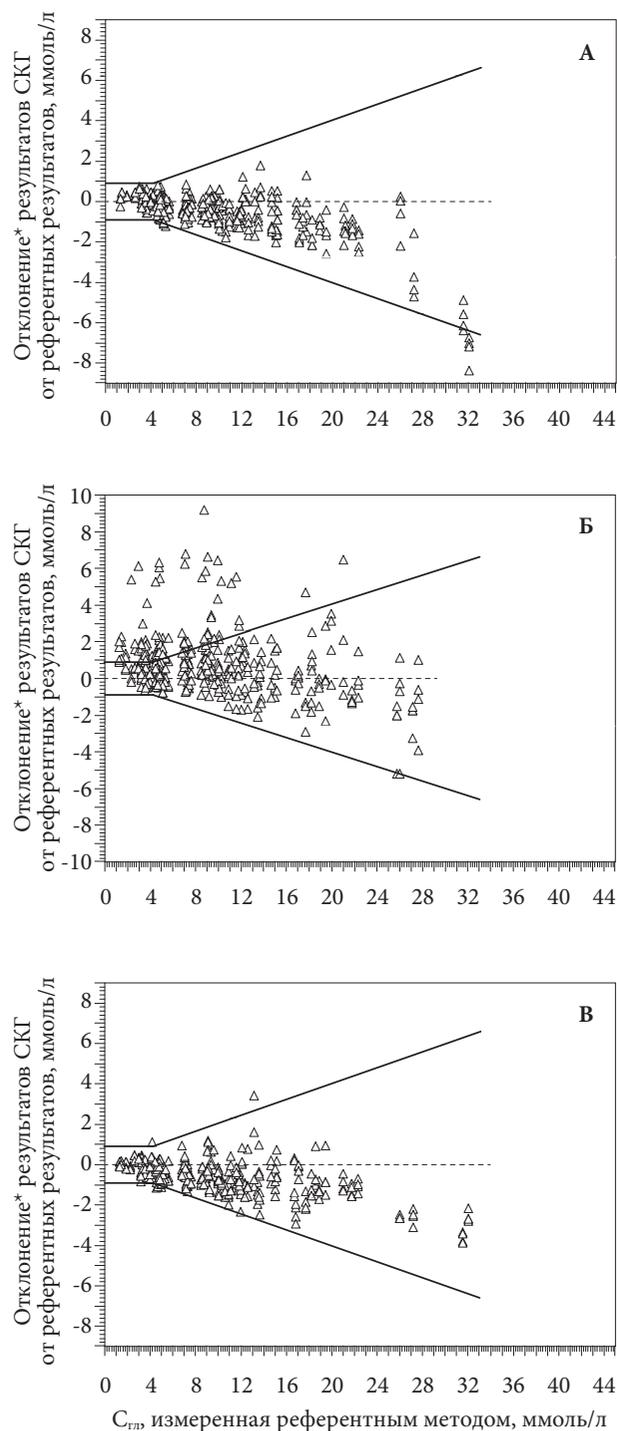
Минимально приемлемую аналитическую точность СКГ оценивали согласно разделам 7.3 и 7.4 ГОСТ ISO 15197-2011 по диаграммам погрешностей Блэнда – Алтмана [1, 9], а клиническую точность – согласно п. 6.3.7.4 ISO 15197-2013 по согласованным номограммам Паркс для СД 1 типа.

Результаты

Результаты оценки аналитической точности СКГ представлены на рис. 2.

Как следует из рис. 2, количества и доли результатов, находящихся в пределах ГОСТ ISO 15197-2011, составили:

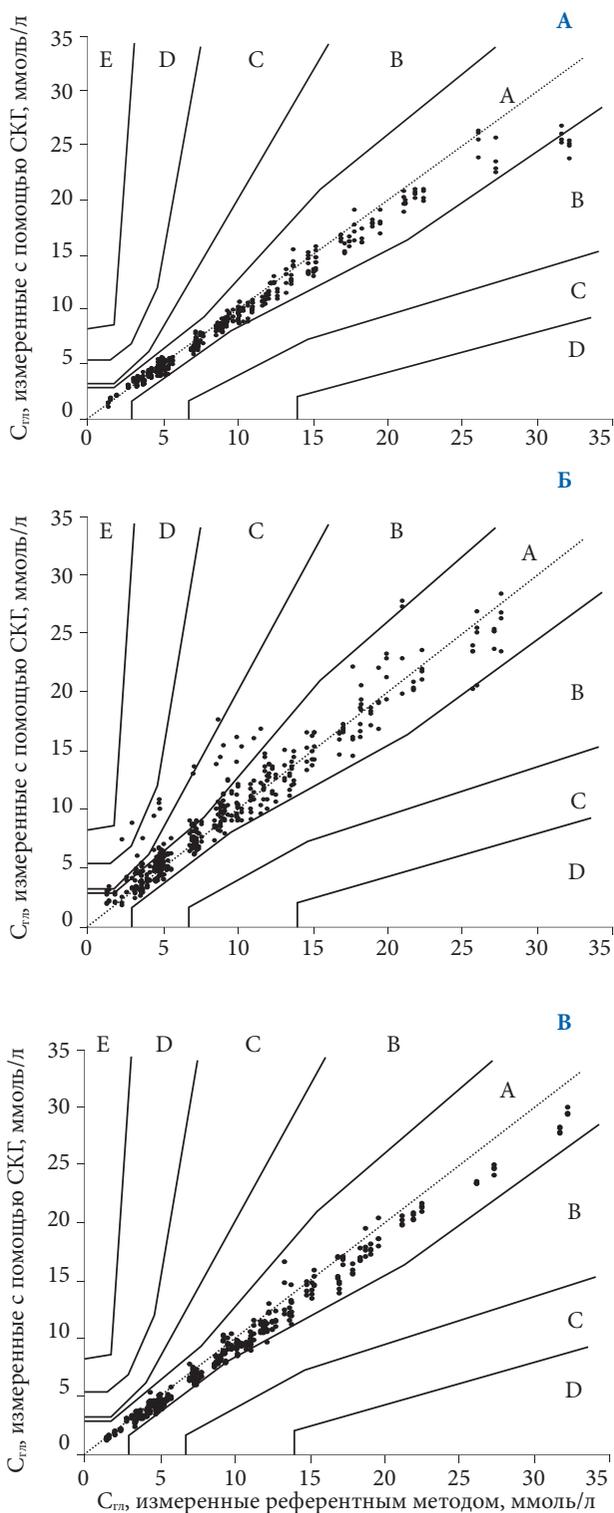
- для СКГ Контур ТС:
 - ✓ в диапазоне $C_{гг} < 4,2$ ммоль/л – 80 из 80 (100%);
 - ✓ в диапазоне $C_{гг} \geq 4,2$ ммоль/л – 312 из 320 (97,5%);
 - ✓ во всем диапазоне $C_{гг}$ – 392 из 400 (98%);
- СКГ Сателлит Экспресс:
 - ✓ в диапазоне $C_{гг} < 4,2$ ммоль/л – 45 из 76 (59,2%);
 - ✓ в диапазоне $C_{гг} \geq 4,2$ ммоль/л – 255 из 324 (78,7%);
 - ✓ во всем диапазоне $C_{гг}$ – 300 из 400 (75%);



* Отклонение результатов СКГ от референтных результатов – это разность $C_{гг}$, измеренных с помощью СКГ, и $C_{гг}$, измеренных референтным методом.

Примечание. Точечные линии – линии нулевых отклонений, сплошные линии – допустимые пределы отклонений результатов СКГ.

Рис. 2. Оценка минимально приемлемой аналитической точности СКГ по диаграммам погрешностей Блэнда – Алтмана (А – Контур ТС, Б – Сателлит Экспресс, В – ВанТач Селект)



3) СКГ ВанТач Селект:

- ✓ в диапазоне $C_{глю} < 4,2$ ммоль/л – 74 из 76 (97,37%);
- ✓ в диапазоне $C_{глю} \geq 4,2$ ммоль/л – 320 из 324 (98,77%);
- ✓ во всем диапазоне $C_{глю}$ – 394 из 400 (98,5%).

Обобщенные результаты оценки соответствия СКГ требованиям ГОСТ ISO 15197-2011 в части аналитической точности представлены в табл. 4.

Результаты оценки клинической точности СКГ представлены на рис. 3. Характеристика зон на номограммах: А – результат СКГ, находящийся в этой зоне, не повлияет на тактику лечения и безопасен для пациента; В – может повлиять на лечение, но его исход не изменится, результат СКГ безопасен для пациента; С – обязательно повлияет на лечение, его исход изменится и может быть неблагоприятным, результат СКГ может быть опасен для пациента; D – существенно повлияет на лечение, его исход будет неблагоприятным, результат СКГ опасен для пациента; E – результат СКГ приведет к неправильному лечению, его исход будет весьма неблагоприятным, результат СКГ угрожает жизни пациента. На рис. 3 видно, что количества и доли результатов СКГ, находящихся в разных зонах номограмм Паркс, составили:

- 1) для СКГ Контур ТС:
 - ✓ в зонах А и В – 400 из 400 (100%);
 - ✓ в зоне С – 0 из 400 (0%);
 - ✓ в зоне D – 0 из 400 (0%);
 - ✓ в зоне E – 0 из 400 (0%);
- 2) СКГ Сателлит Экспресс:
 - ✓ в зонах А и В – 384 из 400 (96%);
 - ✓ в зоне С – 14 из 400 (3,5%);

- ✓ в зоне D – 2 из 400 (0,5%);
- ✓ в зоне E – 0 из 400 (0%);

3) СКГ ВанТач Селект:

- ✓ в зонах А и В – 400 из 400 (100%);
- ✓ в зоне С – 0 из 400 (0%);
- ✓ в зоне D – 0 из 400 (0%);
- ✓ в зоне E – 0 из 400 (0%).

Обобщенные результаты оценки соответствия СКГ требованиям ISO 15197-2013 в части клинической точности представлены в табл. 5.

Обсуждение

Исследования, нацеленные на проверку точности и клинической безопасности СКГ, имеющих на медицинском рынке, периодически проводятся за рубежом [4, 5, 6] и в нашей стране [10, 11]. Выполненная нами работа стала первым в России независимым исследованием аналитической точности СКГ разных производителей, проведенным в строгом соответствии с ГОСТ ISO 15197-2011. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при использовании разных (случайно выбранных) глюкометров и партий тест-полосок аналитическая точность СКГ Контур ТС и ВанТач Селект соответствует, а аналитическая точность СКГ Сателлит Экспресс не соответствует требованиям ГОСТ ISO 15197-2011. Показано также, что клиническая точность Контур ТС и ВанТач Селект соответствует ISO 15197-2013, а клиническая точность СКГ Сателлит Экспресс не соответствует требованиям этого стандарта: 4% результатов Сателлит Экспресс попадают в зоны клинической значимости риска С и D и, следовательно, представляют потенциальную опасность для пациентов.

Таблица 4. Результаты оценки соответствия минимально приемлемой аналитической точности СКГ требованиям пп. 7.4.1 и 7.4.3 ГОСТ ISO 15197-2011

СКГ	Доля результатов измерений $C_{глю}$, удовлетворяющих требованиям ГОСТ, %	Соответствие требованиям ГОСТ
Контур ТС	98	Да
Сателлит Экспресс	75	Нет
ВанТач Селект	98,5	Да

Примечание. Точечные линии – линии нулевых отклонений, сплошные линии – границы зон клинической значимости погрешностей СКГ.

Рис. 3. Оценка клинической точности СКГ по номограммам Паркс (А – Контур ТС, Б – Сателлит Экспресс, В – ВанТач Селект)



Таким образом, необходимо периодически проводить независимые испытания СКГ, представленных на российском медицинском рынке. Подобные испытания позволят выявить СКГ с неудовлетворительными аналитическими и клиническими характеристиками и предупредить ошибки, обусловленные недопустимыми погрешностями СКГ. 

Таблица 5. Результаты оценки соответствия клинической точности СКГ требованиям п. 6.3.7.4 ISO 15197-2013

СКГ	Доля результатов измерений $S_{пл}$ в зонах А и В номограмм Паркс, %	Соответствие требованиям стандарта ISO
Контур ТС	100	Да
Сателлит Экспресс	96	Нет
ВанТач Селект	100	Да

Литература

- Межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 15197-2011. Системы диагностические in vitro. Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. М.: Стандартинформ, 2013.
- International Standard EN ISO 15197:2013. In Vitro diagnostic test systems: Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Second Edition 2013-05-15. International Organization for Standardization, 2013.
- Parke J.L., Slatin S.L., Pardo S. et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 8. P. 1143–1148.
- Baumstark A., Pleus S., Schmid C. et al. Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197 // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012. Vol. 6. № 5. P. 1076–1086.
- Freckmann G., Baumstark A., Schmid C. et al. Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for self-testing: system accuracy and measurement reproducibility // *Diabetes Technol. Ther.* 2014. Vol. 16. № 2. P. 113–122.
- Kristensen G.B., Christensen N.G., Thue G., Sandberg S. Between-lot variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. № 9. P. 1632–1636.
- International Standard EN ISO 15197:2003. In Vitro diagnostic test systems: Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. International Organization for Standardization, 2003.
- D'Orazio P., Burnett R.W., Fogh-Andersen N. et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated) // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. № 9. P. 1573–1576.
- Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // *Lancet*. 1986. Vol. 1. № 8467. P. 307–310.
- Ильясов И.П., Картавенков С.А., Мищенко Б.П., Смирнов В.А. Многоцентровое клинико-лабораторное исследование точности портативного глюкометра «Сателлит плюс» // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 8. С. 23–25.
- Пашинцева Л.П., Бардина В.С., Ильясов И.П. и др. Клинико-лабораторная оценка точности портативных глюкометров «Сателлит экспресс» и «Сателлит экспресс мини» // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011. № 11. С. 33–35.

Analytical and Clinical Accuracy of Three Blood Glucose Control Systems

E.T. Khaybulina¹, R.A. Mamonov¹, K.A. Gorst², A.V. Timofeev²

¹ Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Alexei Valentinovich Timofeev, alvaltim@gmail.com

Blood glucose self-monitoring systems (glucose meters) enable diabetic patients to control and adjust their therapy. Effectiveness and safety of therapy adjustment depends on meter analytical performance, particularly on their analytical and clinical accuracy. We evaluated three glucose meters – Contour TS, Satellite Express, and OneTouch Select for minimal acceptable system accuracy according to the Russian State Standard GOST ISO 15197-2011, and for clinical accuracy according to International Standard ISO 15197-2013. It was shown, that Contour TS and OneTouch Select fulfill, while Satellite Express does not fulfill minimal accuracy requirements of the GOST ISO 15197-2011. Additionally, Contour TS and OneTouch Select fulfilled, while Satellite Express did not fulfill clinical accuracy requirements of the ISO 15197-2013.

Key words: diabetes mellitus, blood glucose meters, analytical accuracy, clinical accuracy, safety

эндокринология



Тиоктовая кислота: точка приложения – диабетическая нейропатия

В.И. Новиков, К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@sgma.info

На сегодняшний день приоритетным направлением терапевтических воздействий при сахарном диабете являются его осложнения, поскольку это позволяет снизить показатели инвалидизации и смертности среди больных и повысить качество и продолжительность их жизни. Одним из осложнений сахарного диабета является нейропатия. Учитывая топическое многообразие проявлений диабетической нейропатии, а также патогенетическую многофакторность ее развития, наиболее перспективными для ее лечения остаются препараты широкого спектра метаболического действия, центральное место среди которых занимают препараты тиоктовой кислоты. Проведенные исследования доказали эффективность и высокий профиль безопасности данных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, альфа-липоевая кислота, механизмы действия

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения вследствие опережающего все прогнозы темпа роста числа заболевших. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на сегодняшний день в мире насчитывается 382 млн больных СД. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2003 по 2030 г. число ассоциированных с СД смертей увеличится более чем на 60%. В то же время благодаря повышению качества медицинского обслуживания повышается продолжительность

жизни больных СД, а значит, и частота осложнений СД, лечение которых требует все больше экономических, социальных, интеллектуальных ресурсов. Течение СД в 60–90% случаев осложняется диабетической нейропатией, повышающей риск сердечно-сосудистой смерти и смерти в первую очередь вследствие развития синдрома диабетической стопы. Примерно у 41% больных СД 1 и 2 типа диагностирована диабетическая нефропатия [1], через 10 лет приводящая к развитию почечной недостаточности. Ангиоретинопатия диагностируется у 38% больных, при этом заболевании риск потери

зрения у пациентов с СД повышен в 25 раз [2].

Макроангиопатия стала еще одной проблемой диабетологии. Ею обусловлено приблизительно 70% смертей среди больных СД 2 типа. Так, риск инфарктов миокарда при СД повышается в 3,7 раза у мужчин и в 5,9 раза у женщин, инсульта – в среднем в 6 раз. Необходимо отметить, что уже на этапе выявления СД 2 типа более 50% больных имеют разные стадии диабетических осложнений [2].

В основе развития поздних осложнений СД лежит гипергликемия, вызывающая метаболические нарушения. Однако хороший контроль углеводного обмена не всегда предотвращает их. Так, исследование STENO-2 показало, что, несмотря на интенсивное лечение больных в течение 13 лет не только сахароснижающими, но и гипотензивными и гиполипидемическими препаратами в сочетании с диетотерапией и изменением образа жизни, осложнения СД прогрессировали в 51% случаев [3]. Именно предшествующие компенсации периоды гипергликемии определяют риск развития и прогрессирования диабетических осложнений. Данный феномен получил название гипергликемической, или метаболической, памяти [4]. Он обусловлен многофакторными нарушениями внутриклеточной энергетики, развивающимися уже при относитель-



но краткосрочных эпизодах гипергликемии и сохраняющимися даже в условиях хорошего контроля заболевания.

Достижение хороших или даже удовлетворительных показателей углеводного обмена сегодня является желанной, но труднодостижимой целью. Так, по данным литературы, у 2403 больных СД 2 типа уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составляет 9,35%, что очень далеко от целевых значений. Микроальбуминурия и протеинурия отмечены у 22 и 34% больных соответственно, диабетическая ретинопатия – у 83%, диабетическая нейропатия – у 80% [5]. Именно поэтому приоритетным направлением терапевтических воздействий на сегодняшний день являются осложнения СД. Это позволит не только снизить показатели инвалидизации и смертности среди больных СД, но и повысить качество и продолжительность их жизни.

Патогенез осложнений СД сложен. И хотя в нем задействовано много факторов, ведущая роль отводится гипергликемии. Если с колебаниями среднесуточного уровня гликемии с помощью пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулинотерапии удается справиться, то краткосрочные подъемы уровня глюкозы в крови, связанные с приемом пищи или другими причинами, как правило, не поддаются коррекции. Однако даже краткосрочное повышение уровня глюкозы запускает в клетках ряд окислительных и воспалительных процессов, в основе которых лежит прежде всего действие продуцируемых в избытке супероксидных радикалов [6, 7]. В норме супероксидные радикалы генерируются в небольших количествах и обладают защитным действием, но в условиях хронической гипергликемии их образование повышается. Это приводит к окислительной активации полиаденозинфосфат-рибозы полимеразы, которая ингибирует гликолитический фермент – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу.

Существуют следующие пути расщепления глюкозы на стадии образования глицеральдегид-3-фосфата и фруктозо-6-фосфата:

- ✓ альдозоредуктазный путь с аккумуляцией сорбитола в клетках;
- ✓ гексозаминовый путь, который блокирует пентозофосфатный путь и приводит к истощению запасов клеточного глутатиона;
- ✓ активация протеинкиназы С вследствие аккумуляции внутри клетки диацетилглицина;
- ✓ активация редокс-сенситивного транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который стимулирует транскрипцию и экспрессию провоспалительных цитокинов;
- ✓ переход глицеральдегид-3-фосфата в трифосфатоксоальдегид и далее в конечные продукты гликирования (КПГ), вызывающие поражения сосудистой стенки генерализованного характера.

По мнению некоторых исследователей, данные изменения в сочетании с генетической предрасположенностью, усугубляющими факторами (алкоголь, медикаменты (изониазид, нитрофурантоин), токсические вещества (таллий)) запускают метаболические нарушения, приводящие к развитию диабетической нейропатии:

- ✓ активацию полиолового шунта – ферментативное окисление глюкозы до сорбитола и фруктозы. Эти продукты, накапливаясь в нервных клетках, изменяют осмос, конкурируют с глюкозой в синтезе миоинозитола;
- ✓ дефицит миоинозитола, который необходим для передачи нервного импульса и аксонального транспорта Na, K, Ca. Глюкоза конкурирует за транспортные системы с миоинозитолом, при этом снижается и внутриклеточный синтез миоинозитола;
- ✓ неферментативное гликирование внутри- и внеклеточных белковых структур; гликирование миелина приводит к частичной демиелинизации волокна;
- ✓ повреждающее действие окислительного стресса, сопровождаю-

щего эндоневральную гипоксию и усиленное самоокисление ненасыщенных липидов;

- ✓ антитела к инсулину, по мнению некоторых ученых, могут реагировать с фактором роста нерва, вызывая нейральную атрофию;
- ✓ поражение микрососудов вызывает ишемию нерва и приводит к повреждению аксонов.

Большое количество патогенетических факторов, по всей вероятности, объясняет топическое многообразие проявлений диабетической нейропатии, при которой возможно вовлечение в процесс практически всех нейрональных структур. Именно поэтому для постановки диагноза необходима классификация, которая бы максимально охватывала весь спектр функциональных и органических поражений нервной системы.

Отечественными и зарубежными исследователями предложены различные классификации диабетической нейропатии: в зависимости от поражения отделов нервной системы, распространенности клинических проявлений, тяжести поражения. Наиболее полной и понятной для врача-клинициста, на наш взгляд, является классификация М.И. Балаболкина (2000) (табл. 1) [8].

При диабетической нейропатии нарушения со стороны различных отделов нервной системы часто сочетаются, например к симметричной сенсорной нейропатии добавляется кардиальная автономная нейропатия.

Учитывая топическое многообразие проявлений диабетической нейропатии, а также патогенетическую многофакторность, наиболее перспективными в терапии данного заболевания остаются препараты широкого спектрального метаболического действия, в частности препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) была открыта Е. Snell и соавт. в 1937 г., в 1951 г. впервые выделена из экстрактов говяжьей печени, а в 1952 г. определена ее структурная формула: 1,2-дитиолан-3-валериановая кислота.

Эндокринология



Таблица 1. Классификация диабетической нейропатии

Стадия нейропатии	Описание
Субклиническая	<p>А. Нарушены электродиагностические тесты: снижение проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов; уменьшение амплитуды вызванных потенциалов нервов и иннервируемых ими мышц</p> <p>Б. Нарушены чувствительные тесты: вибрационный и тактильный тесты, тепловая/холодовая пробы, снижена болевая чувствительность</p> <p>В. Изменены функциональные тесты вегетативной нервной системы: нарушены функции синусового узла, расстроены ритм сердечной деятельности, изменены зрачковый рефлекс, потоотделение</p>
Клиническая	<p>А. Центральная: энцефалопатия, миелопатия</p> <p>Б. Периферическая нейропатия</p> <p>Дистальная симметричная сенсорно-двигательная нейропатия:</p> <ul style="list-style-type: none">■ первичная нейропатия мелких волокон■ первичная нейропатия крупных нервных стволов■ смешанная■ проксимальная амиотрофия <p>В. Вегетативная полинейропатия</p> <p>1. Нарушение зрачкового рефлекса</p> <p>2. Нарушение потоотделения:</p> <ul style="list-style-type: none">■ дистальный ангидроз■ гипергидроз при еде <p>3. Урогенитальная нейропатия:</p> <ul style="list-style-type: none">■ дисфункция мочевого пузыря■ половая дисфункция <p>4. Желудочно-кишечная нейропатия:</p> <ul style="list-style-type: none">■ гиперсаливация■ атония пищевода, рефлюкс-эзофагит, дисфагия■ атония желудка: замедленная эвакуация или, наоборот, опрокидывающее опорожнение желудка■ энтеропатия: смена водянистой диареи запорами, дисбактериоз■ дискинезия желчных путей, камнеобразование, реактивный панкреатит <p>5. Автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы:</p> <ul style="list-style-type: none">■ тахикардия покоя■ фиксированный «ригидный» сердечный ритм■ безболевого ишемического заболевания сердца, в том числе инфаркт миокарда■ ортостатическая гипотония:<ul style="list-style-type: none">✓ нарушение реакции периферических сосудов на ортоспазм✓ отсутствие повышения систолического объема миокарда на ортопробу■ снижение реакции на ортостаз со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы■ сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам■ снижение толерантности к физическим нагрузкам:<ul style="list-style-type: none">✓ снижение ударного выброса на физическую нагрузку✓ неспособность сердца увеличить частоту сердечных сокращений на нагрузку■ изменения электрокардиограммы:<ul style="list-style-type: none">✓ увеличение QT- и/или JT-интервала✓ дисперсия QT- и/или JT- интервала✓ флуктуация сегмента ST✓ инверсия положительного зубца T✓ псевдокоронарный подъем сегмента ST <p>6. Бессимптомная гипогликемия</p> <p>Г. Локальная нейропатия:</p> <p>1. Мононейропатия</p> <p>2. Плексопатия</p> <p>3. Радиклопатия</p> <p>4. Нейропатия черепных нервов:</p> <ul style="list-style-type: none">■ I пара – обонятельный нерв■ II пара – зрительный нерв■ III, IV, VI пары – глазодвигательные нервы■ V пара – тройничный нерв■ VII и VIII пары – лицевой нерв■ IV и X пары – языкоглоточный нерв



АЛК – это эндогенно образующееся вещество, имеющее большое значение для нормального энергетического обмена, поскольку действует как кофермент в мультиферментных комплексах митохондрий: дегидразе пировиноградной кислоты, ферменте, который катализирует преобразование пировиноградной кислоты в ацетил-кофермент А (активный ацетат) (возникает NADH через цепь процесса дыхания-аденозинтрифосфата); альфа-дегидразе кетоглутарата, ферменте цитратного цикла, который катализирует преобразование альфа-кетоглутарата в сукцинил-кофермент А (возникает NADH через цепь процесса дыхания-аденозинтрифосфата); дегидразе аминокислот, имеющих разветвленные цепи.

Во всех трех случаях АЛК связана через аминую группу остатка лизина с центральным компонентом ацилтрансферазы.

Фундаментальные биохимические исследования, открывшие физиологическую роль АЛК в метаболизме, послужили поводом для изучения ее активности уже как препарата для терапии осложненных СД, особенно диабетической нейропатии.

Клинико-экспериментальными доказательствами эффективности препаратов АЛК послужили результаты исследований, проведенных еще в прошлом веке (табл. 2) [9].

Теоретическим обоснованием применения АЛК при диабетической нейропатии стало связанное с гипергликемией и сопутствующими метаболическими нарушениями усиление продукции свободных радикалов в тканях. В условиях неэффективного функционирования эндогенной антиоксидантной протективной системы это приводит к развитию окислительного стресса. Супероксидный анион вызывает угнетение NO-зависимой вазодилатации через подавление активности NO-синтазы. Повышенный сосудистый тонус снижает эндоневральный тонус кровотока и вызывает ишемию невралических структур, которая в свою очередь усиливает продукцию NO. Этим и объясняется повреждение тканей, обусловленное окислительным стрессом.

Как было сказано выше, АЛК является антиоксидантом естественного происхождения, содержащим липамидную группу ферментного комплекса пирува-

та и альфа-кетокислот. Большая часть вещества не ионизирована и жирорастворима в кислой среде, что обуславливает хорошую биодоступность при приеме внутрь даже при нарушенной моторике в результате развития диабетической автономной нейропатии. АЛК улучшает эндоневральный кровоток, предотвращая подавление NO-синтазы, что в свою очередь препятствует ишемическому повреждению нерва, увеличивает скорость проведения и нормализует уровень глутатиона.

Известно, что окислительный стресс активизирует транскрипционный фактор NF-κB, который усиливает продукцию эндотелина 1 и тканевого эндотелиального фактора, что является важным патогенетическим звеном диабетической нейропатии. Этот же механизм вносит вклад в развитие болезни Альцгеймера и атеросклероза.

АЛК предотвращает редуцированную свободными радикалами активацию транскрипционного фактора NF-κB и повышает молекулярную адгезию эффективнее других известных антиоксидантов. Кроме того, АЛК восстанавли-

Таблица 2. Двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования эффективности АЛК [9]

Исследование	Количество больных	Доза препарата, мг	Продолжительность терапии	Эффективность	Безопасность
ALADIN	328	100/600/1200/плацебо	3 недели, внутривенно	TSS + NDS + HPAL +	Хорошая*
ALADIN II	65 (299 рандомизировано)	600/1200/плацебо	2 года, перорально	SNCV + SNAP + MNCV + DML - NDS -	Хорошая*
ALADIN III	509	600 (внутривенно)/1800 (перорально)/плацебо	3 недели, внутривенно, 6 месяцев, перорально	TSS - NIS + NIS-LL (+)	Хорошая*
DEKAN	73	800/плацебо	4 месяца, перорально	HRV +	Хорошая*
ORPIL	24	1800/плацебо	3 недели, перорально	TSS + HPAL (+) NDS +	Хорошая*

* Достоверных различий по отношению к плацебо нет.

Примечание. TSS (Total Symptoms Score) – общая шкала симптомов (диабетической нейропатии); HPAL (Hamburg Pain Adjective list) – гамбургский список болевых проявлений; DML (Distal Motor Latency) – время до развития дистального моторного ответа; SNAP (Sensory Nerve Action Potential) – потенциал действия сенсорного нерва; MNCV (Motor Nerve Conduction Velocity) – скорость проведения возбуждения по двигательному нерву; SNCV (Sensory Nerve Conduction Velocity) – скорость проведения возбуждения по чувствительному нерву; NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) – шкала нейропатических нарушений в нижних конечностях; NDS (Neuropathy Disability Score) – шкала нейропатических расстройств; HRV (Heart Rate Variability) – вариабельность частоты сердечных сокращений; «+» – достоверность различий по сравнению с плацебо, «(-)» – пограничная достоверность различий по сравнению с плацебо; «-» – эффект отсутствует.



ливают уровень нейропептидов спинномозговой жидкости (нейропептид Y и субстанция P), повышающих эндоневральную утилизацию глюкозы и активность супероксид-дисмутазы и супероксид-каталазы. Доказана способность вещества нормализовать повышенные формации КПП и снижать гексозаминовый путь, играющих ключевую роль в формировании диабетической нейропатии [6].

Позже было показано, что АЛК уменьшает нейрональную чувствительность к болевым проявлениям через селективное ингибирование нейрональных кальциевых каналов T-типа [6].

К настоящему моменту свойства АЛК изучены как в условиях *in vitro*, так и в исследованиях с участием животных и человека. Так, в базах Medline и Embase опубликовано более 250 и 110 научных работ соответственно, в которых изучались эффекты и механизмы действия АЛК. В 10 плацебоконтролируемых исследованиях изучалось применение

АЛК у пациентов с диабетической нейропатией. В связи с тем что наша работа адресована в первую очередь клиницистам, мы остановимся на наиболее интересных клинических исследованиях, проведенных за последние годы [10] (табл. 3).

Так, в исследовании A.S. Ametov и соавт. (2003) изучали влияние инфузионной терапии АЛК на показатели TSS и чувствительность. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении симптомов диабетической нейропатии [11].

T. Tankova и соавт. (2004) оценивали эффективность интравенозного курса и поддерживающей пероральной терапии в отношении проявлений автономной нейропатии и лабораторные параметры окислительного стресса. Было отмечено положительное влияние терапии на симптомы заболевания и повышение плазменных антиоксидантных показателей [12].

J.R. Nahm и соавт. (2004) изучали динамику нейропатических симптомов по оценкам врачей и па-

циентов. Авторы отметили, что улучшение симптоматики было зарегистрировано в отсутствие достоверных изменений уровня глюкозы и HbA1c [13].

Работа D. Ziegler и соавт. (2006) продемонстрировала уменьшение болевых проявлений на фоне снижения выраженности симптомов и нейрональных нарушений [14]. A. Burekovic и соавт. (2008), проанализировав влияние внутривенного курса с последующей пероральной терапией на субъективные и объективные проявления диабетической нейропатии, получили убедительные данные об уменьшении симптомов заболевания [15].

Достоверное улучшение неврологических симптомов в группе АЛК по сравнению с группой плацебо зафиксировано также X.M. Gu и соавт. (2010) [16].

Проведенная A.S. Ametov и соавт. (2010) оценка эффективности внутривенного назначения АЛК по шкалам TSS NIS-LL достоверно показала эффективность трехнедельного курса терапии [17].

Таблица 3. Клинические исследования эффективности АЛК при диабетической нейропатии [10]

Исследователь	Количество участников	Заболевание	Терапия	Продолжительность наблюдения
A.S. Ametov и соавт. (2003)	120	СД 2 типа	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней Группа В: плацебо	~3 недели
T. Tankova и соавт. (2004)	46	СД 1 типа с различными формами автономной нейропатии	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно в течение 10 дней, затем в дозе 600 мг/сут перорально в течение 50 дней Группа В: контрольная	60 дней
J.R. Nahm и соавт. (2004)	38	СД 2 типа с симптоматической полинейропатией	АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней	8 недель
D. Ziegler и соавт. (2006)	181	СД 2 типа	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут Группа В: АЛК в дозе 1200 мг/сут Группа С: АЛК в дозе 1800 мг/сут Группа D: плацебо	5 недель
A. Burekovic и соавт. (2008)	100	СД 1 и 2 типа	АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно 3 недели, затем в дозе 300–600 мг/сут перорально в течение 3 недель	3 недели + 3 месяца
X.M. Gu и соавт. (2010)	236	СД 2 типа с полинейропатией	Группа А (n = 117): АЛК в дозе 600 мг/сут Группа В (n = 119): плацебо	12 недель
A.S. Ametov и соавт. (2010)	600	СД 2 типа	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно Группа В: плацебо	3 недели
D. Ziegler и соавт. (2011)	460	СД 2 типа с дистальной симметричной сенсомоторной нейропатией	Группа А (n = 233): АЛК в дозе 600 мг/сут Группа В (n = 227): плацебо	4 года

Берлитион®

тиоктовая кислота



ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 мин. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное

применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяется врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях - анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата (от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12).

2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.

3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. 2004, Vol.21, P.114-121



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



Интерес представляет исследование D. Ziegler и соавт. (2011). В течение четырех лет авторы анализировали влияние пероральной терапии АЛК у пациентов с дистальной симметричной сенсомоторной формой диабетической нейропатии. Была достоверно показана эффективность длительного приема АЛК у больных с выраженными изменениями периферической нервной системы [18].

Таким образом, проведенные исследования доказали эффективность препаратов АЛК при диабетической нейропатии в разных терапевтических режимах. Однако с точки зрения доказательной медицины высшей оценкой обоснования использования того или иного лекарственного препарата служит независимый метаанализ проведенных клинических исследований. В отношении АЛК он был сделан G.S. Mijnhout и соавт. в 2012 г. [19]. Критериями отбора клинических исследований стали:

- ✓ рандомизированность и плацебо-контроль;
- ✓ исследуемая популяция – больные СД с болевой формой периферической диабетической нейропатии;
- ✓ использование шкалы симптомов нейропатии (TSS).

Данным требованиям при анализе более чем 350 работ отвечали,

по мнению автора, только четыре. Эти исследования приведены в табл. 4.

Анализ позволил сделать следующие выводы: внутривенное введение АЛК уже в краткосрочной перспективе приводит к значительному и клинически значимому уменьшению выраженности симптомов диабетической периферической нейропатии, является оправданным и весьма эффективным для пациентов, у которых не был достигнут желаемый результат при пероральном приеме препарата.

Положительный эффект применения АЛК при СД не ограничивается влиянием на нервную систему. Так, при использовании метода капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии показано положительное воздействие препарата на микроциркуляцию у больных с диабетической нейропатией [7, 8].

Со стороны углеводного обмена АЛК повышает инсулин-индуцированную утилизацию глюкозы, снижая периферическую резистентность к инсулину, ослабляет глюкозотоксичность и оказывает протекторное действие в отношении бета-клеток. Последние данные свидетельствуют о том, что АЛК ингибирует процессы глюконеогенеза в печени.

Под действием АЛК увеличивается захват глюкозы клетками мышечной ткани и адипоцитами из-за транслокации транспортеров глюкозы 1-го и 4-го типа. Следовательно, АЛК в большей или меньшей степени улучшает показатели углеводного обмена, однако на фоне применения АЛК может потребоваться коррекция гипогликемической терапии [7, 10].

Одним из важных механизмов, реализующих эффекты препарата, является улучшение функции автономной нервной системы. Диабетическая автономная нейропатия участвует в нескольких механизмах, формирующих лабильное течение диабета: нарушение ощущения больными симптомов гипогликемии, адекватной секреции контринсулярных гормонов в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. Нарушение секреции контринсулярных гормонов может быть обусловлено либо нарушением сигнальных путей, участвующих в прохождении сигнала, необходимого для инициации секреции гормонов, и, как следствие, снижением скорости секреции гормонов, либо повышением гликемического порога для ее начала. Не исключено, что лабильное течение диабета может быть следствием патологической адаптации организма к предыду-

Таблица 4. Метаанализ клинических исследований по данным G.S. Mijnhout и соавт. (2012)

Исследование	Характеристика участников	Количество	Длительность терапии	Доза АЛК
ALADIN D. Ziegler (1995)	СД 2 типа, возраст 18–70 лет	328 Из них 65 человек в группе А, 63 – в группе В, 66 – в группе С, 66 – в контрольной группе	3 недели	Группа А: 100 мг/сут Группа В: 600 мг/сут Группа С: 1200 мг/сут
ORPIL K.J. Ruhnau (1999)	СД 2 типа, возраст 18–70 лет	24 Из них 12 человек в основной группе, 12 – в группе контроля	3 недели	600 мг 3 раза в сутки
SYDNEY A.S. Ametov (2003)	СД 1 и 2 типа, возраст 18–74 года	120 Из них 60 человек в основной группе, 60 – в контрольной группе	3 недели	600 мг/сут в течение 14 дней
SYDNEY-2 D. Ziegler (2006)	СД 1 и 2 типа, возраст 18–74 года	181 Из них 45 человек в группе А, 47 – в группе В, 46 – в группе С, 43 – в контрольной группе	5 недель	Группа А: 600 мг/сут Группа В: 1200 мг/сут Группа С: 1800 мг/сут



щим гипогликемиям. Улучшая метаболизм глюкозы и функцию автономной нервной системы, АЛК восстанавливает не только секрецию контринсулярных гормонов, но и адекватную реакцию организма на адренергические и нейропептические симптомы, сопутствующие гипогликемии.

Признанием клинической эффективности препарата на национальном уровне стало включение АЛК в стандарты специализированной медицинской помощи при диабетической полинейропатии (приказы Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 № 1544н и от 28.12.2012 № 1577н).

Одним из наиболее часто используемых и хорошо зарекомендовавших себя препаратов АЛК является препарат Берлитион® (компания «Берлин-Хеми/А.Менарини», Германия). Его эффективность при разных формах диабетической нейропатии многократно подтверждена клиническими работами. Так, работа М.Х. Аль-Замиль, Е.В. Брежневой (2008) показала улучшение со стороны всех видов чувствительности, а также моторного дефицита (по результатам электронейромиограммы) [20].

С.Ю. Калининко и соавт. (2012) доказали эффективность препарата Берлитион® при эректильной дисфункции, развившейся вслед-

ствие диабетического поражения автономной нервной системы [21]. В исследовании И.Г. Хмелевской и соавт. (2008 г.) терапия препаратом Берлитион® у детей, больных СД и диабетической нейропатией, способствовала купированию субъективных симптомов диабетической нейропатии и улучшению показателей неврологического статуса и скорости проведения возбуждения [22].

На основании нескольких сотен опубликованных более чем за 50 лет исследований можно предложить несколько механизмов, обеспечивающих эффективность препарата:

1) нейротропные эффекты:

- ✓ положительное влияние на аксональный транспорт;
- ✓ уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов;
- ✓ нормализация аномального поступления глюкозы к нерву;
- ✓ предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете;
- ✓ стимуляция роста аксонов;

2) влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов:

- ✓ участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот (пирувата и альфа-кетоглутарата) с активацией цикла Кребса;

- ✓ усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, повышение потребления кислорода;

- ✓ повышение основного обмена;
- ✓ нормализация глюконеогенеза и кетогенеза;

- ✓ торможение образования холестерина;

3) цитопротективное действие:

- ✓ повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С/Е, цистин/цистеин и глутатионовую);

- ✓ стабилизация митохондриальных мембран, увеличение эндоневрального кровотока;

4) влияние на реактивность организма:

- ✓ стимуляция ретикулоэндотелиальной системы;

- ✓ иммуностропное действие (снижение уровней интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли);

- ✓ противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием);

5) гепатопротективное действие:

- ✓ накопление гликогена в печени;

- ✓ торможение накопления липидов в печени (при некоторых патологических состояниях);

- ✓ повышение активности ряда ферментов, оптимизация функции печени;

Способ введения	Анализируемый показатель	Результаты терапии по TSS, баллы	Результаты в контроле, баллы	Динамика и достоверность (по сравнению с контролем), баллы	Уровень достоверности
Внутривенно	TSS	Группа А: 7,6 → 4,3 Группа В: 7,8 → 2,8 Группа С: 7,6 → 3,1	6,8 → 4,2	Группа А: -0,7 (ns) Группа В: -2,4 (p < 0,001) Группа С: -1,9 (p = 0,003)	lb
Перорально	TSS	7,99 → 4,24	8,18 → 6,24	-1,81 (p = 0,021)	lb
Внутривенно	TSS	-5,72	-1,83	-3,89 (p < 0,001)	lb
Перорально	TSS	Группа А: 9,44 → 4,59 Группа В: 9,40 → 4,90 Группа С: 9,02 → 4,32	9,27 → 6,35	Группа А: -1,93 (p < 0,05) Группа В: -1,58 (p < 0,05) Группа С: -1,78 (p < 0,05)	lb



б) дезинтоксикационное действие (ФОС, медь, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.).

Таким образом, накопленный опыт применения АЛК (например, препарата Берлигион®) свидетельствует о широком спектре метабо-

лической активности в отношении ведущих патогенетических звеньев поражения не только нервной, но и других систем при СД. ☉

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6th ed., 2014.
2. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 6–11.
3. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
4. Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The 'metabolic memory': is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 2. P. 410–415.
5. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа / под ред. И.И. Дедова. М., 2010.
6. Vallianou N., Evangelopoulos A., Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy // Rev. Diabet. Stud. 2009. Vol. 6. № 4. P. 230–236.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М., 2005.
8. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.
9. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
10. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid // Front. Pharmacol. 2011. Vol. 17. № 2. P. 69.
11. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
12. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study) // Rom. J. Intern. Med. 2004. Vol. 42. № 2. P. 457–464.
13. Hahn J.R., Kim B.J., Kim K.W. Clinical experience with thioctic acid (thioctic acid) in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients // J. Diabetes Complications. 2004. Vol. 18. № 2. P. 79–85.
14. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
15. Bureković A., Terzić M., Alajbegović S. et al. The role of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2008. Vol. 8. № 4. P. 341–345.
16. Gu X.M., Zhang S.S., Wu J.C. et al. Efficacy and safety of high-dose alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010. Vol. 90. № 35. P. 2473–2476.
17. Ametov A.S., Novosadova M.V., Barinov A.N. et al. Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations // Ter. Arkh. 2010. Vol. 82. № 12. P. 61–64.
18. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
19. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Endocrinol. 2012. 2012:456279.
20. Аль-Замиль М.Х., Брежнева Е.В. Применение препарата альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 2. С. 27–30.
21. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. № 1. С. 54–59.
22. Хмелевская И.Г., Ильина С.М., Кузнецова Т.О. Возможности терапии диабетической полинейропатии у детей // Практикующий врач. 2008. № 8. С. 62.

Thioctic Acid: Diabetic Neuropathy as an Application Point

V.I. Novikov, K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical Academy

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@sgma.info

Treatment and prevention of diabetes complications is a top priority area in the management of diabetes mellitus. Effective correction of complication is associated with decreased disability and mortality and improved quality of life and life-expectancy. Neuropathy is one of common diabetes complications with variable topical distribution and multifactorial pathogenesis. Thus, wide-spectrum metabolic agents, especially thioctic acid, are regarded as the most promising therapies for the treatment of diabetic neuropathy. Efficacy and safety of metabolic drugs has been demonstrated in clinical studies.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, alpha-lipoic acid, mechanisms of action

28 ФЕВРАЛЯ 2015 ГОДА



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ

с участием ведущих отечественных
и мировых экспертов

Форум – это уникальная дискуссионная площадка для профессионального обсуждения вопросов междисциплинарной интеграции эндокринологов и врачей других специальностей (хирургов, онкологов, врачей-генетиков, химиотерапевтов и др.), разработки и оптимизации стандартов диагностики и лечения опухолей органов эндокринной системы. В рамках форума будут представлены новые Национальные клинические рекомендации по ключевым темам научной программы.

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ НАУЧНЫХ ЗАСЕДАНИЙ ФОРУМА:

1. Высокодифференцированный рак щитовидной железы
2. Медуллярный рак щитовидной железы
3. Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз
4. Инциденталомы надпочечников
5. Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма)
6. Аденокортикальный рак
7. Синдромы множественных эндокринных неоплазий. Аутоиммунный полигландулярный синдром

ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр

При участии ГБОУ ДПО «российской медицинской академии последипломного образования» Минздрава России, Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи», Межрегиональной общественной организации «Общество онкологов-химиотерапевтов»

ДАТА И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

28 февраля 2015 года в здании Российской академии наук (г. Москва, Ленинский пр-т, 32А)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОРГКОМИТЕТА:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,
научно-организационный отдел:
тел. (499) 129-01-24, тел./факс (499) 126-33-06
org@endocrincentr.ru
post@endocrincentr.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:
WWW.RUSENDO.COM



Клинические возможности сулодексида в лечении диабетической нефропатии

Е.В. Бирюкова, Т.Р. Якубова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета. Безусловно, неблагоприятные последствия хронической болезни почек часто могут быть предупреждены или отсрочены, если проведена ранняя диагностика и своевременно начато лечение. Оптимальный контроль гликемии – основной подход к предупреждению или замедлению развития осложнений сахарного диабета 2 типа. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии диабетической нефропатии является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны клубочков почек с восстановлением уровня гепарансульфата. Одним из новых направлений нефропротективной терапии является использование препаратов группы гликозаминогликанов с высоким тропизмом к сосудистой стенке, в частности сулодексида. В статье рассмотрены основные фармакологические эффекты Вессел Дуэ Ф компании «Альфа Вассерманн» (Италия), а также приведены результаты клинических исследований эффективности.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, экскреция альбумина, Вессел Дуэ Ф

Несмотря на большие достижения в области диагностики и лечения сахарного диабета (СД), хронические осложнения заболевания по-прежнему остаются главной проблемой для большинства пациентов [1, 2]. Хронические осложнения СД подразделяют на микро- и макрососудистые (микро- и макроангиопатия). К первым относятся диабетическая нефропатия, диабетическая невропатия и рети-

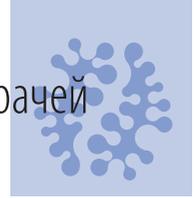
нопатия. Ко вторым – ИБС, цереброваскулярные нарушения, облитерирующие поражения периферических сосудов. Макрососудистые нарушения обусловлены атеросклерозом, который у больных СД начинается раньше и протекает тяжелее.

Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных последствий СД, приводящее к инвалидизации и смерти [3]. Это осложнение развивается

у 40–45% пациентов с СД и во многом предопределяет его прогноз. Диабетическая нефропатия стоит на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний среди причин смерти больных СД 2 типа. Она является наиболее частой причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Следует также отметить, что больные СД сохраняют лидерство по потребности в гемодиализе и трансплантации почек [4].

В настоящее время для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике поражения почек используется наднефрологическое понятие ХБП, которое объединило разные повреждения почек, персистирующие в течение трех месяцев и более, вне зависимости от первоначального диагноза [2, 5]. Согласно новой концепции степень почечных нарушений оценивается по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этот показатель наиболее полно отражает количество и суммарный объем работы нефронов (табл. 1).

Определение СКФ и экскреции альбумина с мочой необходимо не только для первичной диагностики патологии почек, но и для контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирования патологического процесса и прогноза заболевания.



Согласно морфологической классификации патологии почек при СД выделяют четыре класса гломерулярных повреждений с отдельной оценкой вовлеченности интерстиция и сосудов (рис. 1) [4]. Так, для класса I характерно утолщение базальной мембраны и небольшие неспецифические изменения по данным световой микроскопии, класса II – мезангиальная экспансия (умеренная – ПА или выраженная – ПБ) без узелкового склероза или гломерулярного склероза более 50% клубочков, класса III – узелковый склероз (синдром Киммельстиля – Вильсона), класса IV – далеко зашедший диабетический гломерулосклероз (склероз более чем 50% клубочков).

Безусловно, неблагоприятные последствия ХБП часто могут быть предупреждены или отсрочены, если проведена ранняя диагностика и своевременно начато лечение [3, 6]. Важно отметить, что диабетическая нефропатия может развиваться бессимптомно на протяжении нескольких лет, а такие ее проявления, как общая слабость, снижение аппетита, отеки, головные боли, характерны только для клинически выраженной стадии. Первым доклиническим признаком диабетической нефропатии является микроальбуминурия (МАУ) (с развитием протеинурии функция почек неуклонно снижается) [3, 5, 6]. МАУ – высокоселективная экскреция низкомолекулярного белка, при которой в моче обнаруживается альбумин – от 30 до 299 мг/сут [7]. Исследование мочи на МАУ проводится через пять лет после дебюта СД 1 типа и при постановке диагноза СД 2 типа, далее ежегодно. Впервые выявленная МАУ нуждается в подтверждении: один-два повторных анализа с интервалом в одну-две недели [4, 8]. Постоянно повышенная экскреция альбумина, как правило, служит маркером повреждения почек. В настоящее время ведется поиск более ранних маркеров повреждения ткани почек. Предполагают, что ими

Таблица 1. Стадии хронической болезни почек по уровню СКФ

Стадия	Характеристика функции почек	Уровень СКФ
1	Высокая и оптимальная	> 90 мл/мин/1,73 м ²
2	Незначительно сниженная	60–89 мл/мин/1,73 м ²
3а	Умеренно сниженная	45–59 мл/мин/1,73 м ²
3б	Существенно сниженная	30–44 мл/мин/1,73 м ²
4	Резко сниженная	15–29 мл/мин/1,73 м ²
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 мл/мин/1,73 м ²

могут быть коллаген типа IV, факторы роста (ФР), подоциты и некоторые цитокины [9].

МАУ как проявление генерализованной дисфункции эндотелия сосудов характеризуется повреждением гликокаликса, который выстилает люминальную поверхность капилляров различных сосудистых регионов и представляет собой гидратированную структуру, состоящую из ассоциированных с мембраной эндотелиоцитов протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов [6].

МАУ обуславливает высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также общей и сердечно-сосудистой смерти у больных СД [3, 7, 10, 11] (рис. 2).

Сегодня обсуждается возможность регрессии и ремиссии диабетической нефропатии. Результаты ряда долгосрочных исследований, проведенных с участием больных СД, позволяют утверждать, что МАУ является обратимой стадией поражения почек при данном заболевании [12, 13].

В развитии диабетической нефропатии иницирующая роль отводится метаболическим нарушениям. Избыток глюкозы приводит к изменению структуры почек: повышается образование и накопление мезангиального матрикса (коллагенов, фибронектина) в клубочках с гиперпродукцией профибриногенных ФР, и как следствие, утолщается базаль-

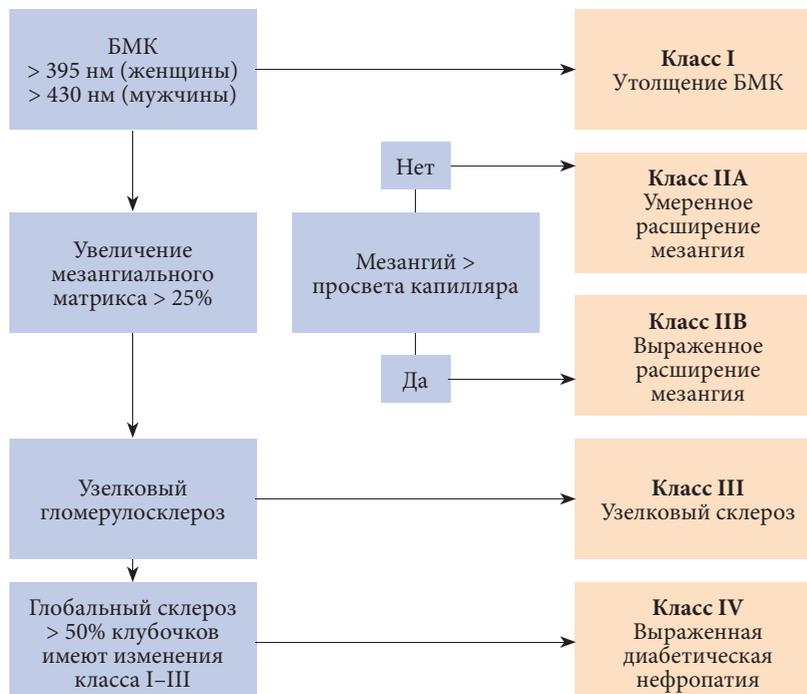


Рис. 1. Морфологическая классификация патологических изменений почек при СД [5]

эндокринология



ная мембрана клубочков (БМК) и увеличивается объем мезангия. Кроме того, гипергликемия индуцирует внутрив клубочковую гипертензию, гликозилирование белков БМК, нарушение синтеза гликозаминогликанов (ГАГ), обеспечивающих селективную проницаемость почек, изменение зарядоселективности базальной мембраны [14–16].

Основными характеристиками клубочкового аппарата почек являются размеро- и зарядоселективность, которые в норме определяют проницаемость БМК. Благодаря размероселективности (наличие мембранных пор фильтрации диаметром не более 3 нм) происходит фильтрация только небольшого количества низкомолекулярного белка. Зарядоселек-

тивность обеспечивает отрицательный заряд поверхности БМК. БМК состоит из центрального плотного темного слоя (*lamina densa*) и менее плотных светлых слоев – наружного (*lamina rara externa*) и внутреннего (*lamina rara interna*) (рис. 3). Эти слои дополняет эндотелиальный поверхностный слой – гликокаликс и белки плазмы [14]. Структурная основа *lamina densa* представлена коллагеном типа IV. В составе других слоев, богатых сульфатированными протеогликанами, – многочисленные углеводные цепи (ГАГ, которые ковалентно связаны с белком) [17]. Именно благодаря ГАГ поддерживается высокая гидрофильность БМК и, что немаловажно, ее отрицательный заряд, который способствует отталкиванию низкомолекулярных веществ (в том числе альбуминов), имеющих меньший размер молекул, нежели размер мембранных пор, и обеспечивает зарядоселективность БМК [15, 18].

Гепарансульфат (ГС) является основным ГАГ в составе протеогликанов БМК [19, 20]. Кроме того, ГС представлена большая часть (50–90%) ГАГ в составе протеогликанов гликокаликса. Считается, что ГС наряду с поддержанием отрицательного заряда БМК участвует в регуляции пролиферации мезангиальных клеток клубочков и гладкомышечных клеток сосудов. Он также обладает антитромботическими и гиполипидемическими свойствами [7, 10, 17]. Основной поломкой на уровне БМК при СД является нарушение метаболизма ГС [18, 19, 21]. Согласно гипотезе Стено в условиях гипергликемии снижается активность N-ацетилаза, отвечающих за сульфатирование ГС [7]. Встраиваясь в БМК, неполноценно сульфатированные цепочки ГС не могут обеспечить достаточного отрицательного заряда мембраны. Клубочковый фильтр утрачивает зарядоселективность и не отталкивает низкомолекулярные вещества. Как следствие, повышается мембранная проницаемость и происходит проникно-

вание альбумина через БМК. Это приводит к возникновению МАУ. В дальнейшем при прогрессировании нарушений развивается протеинурия (рис. 4). В свою очередь неполноценно сульфатированные цепочки ГС на эндотелии других сосудов также приводят к повышенной проницаемости мембран и генерализованной эндотелиальной дисфункции [15].

Хотя патогенез диабетической нефропатии не до конца ясен, роль нарушения синтеза ГАГ и их функций в развитии данной патологии доказана многочисленными исследованиями [3, 9, 19].

Несомненно, оптимальный контроль гликемии – основной подход к предупреждению или замедлению развития осложнений СД 2 типа. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии диабетической нефропатии является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений гликокаликса и БМК почек с восстановлением уровня ГС [15, 20, 21].

Еще в исследованиях с участием животных со стрептозоцин-индуцированным СД было показано, что раннее назначение ГС предотвращает структурные изменения в почечной ткани и развитие МАУ. Эти благоприятные эффекты сопровождаются ингибированием почечного трансформирующего фактора роста бета [15, 22, 23].

Одно из новых направлений нефропротективной терапии – использование препаратов группы ГАГ с высоким тропизмом к сосудистой стенке [18, 21], которые включены в стандарты терапии диабетической нефропатии. Так, общими рекомендациями для лечения МАУ, ХБП 1–3-й стадии и протеинурии, ХБП 1–3-й стадии у больных СД являются следующие [8]:

- ✓ достижение индивидуальных целевых значений гликогемоглобина (HbA1c);
- ✓ прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) как препаратов выбора;

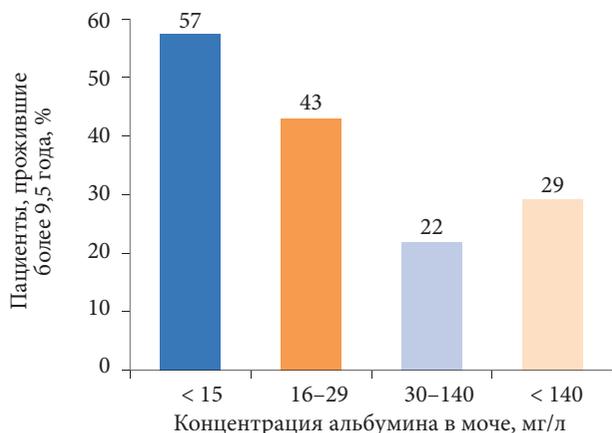


Рис. 2. Выживаемость больных СД 2 типа с МАУ разной степени выраженности

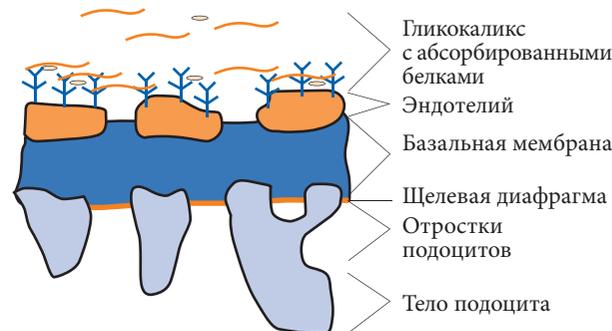
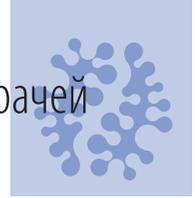


Рис. 3. Структура клубочкового фильтрационного барьера



- ✓ комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевых значений артериального давления ($\leq 130/80$ мм рт. ст.);
- ✓ прием ГАГ (Вессел Дуэ Ф) при отсутствии противопоказаний;
- ✓ коррекция дислипидемии;
- ✓ коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа);
- ✓ избегание приема нефротоксических средств (аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов);
- ✓ соблюдение осторожности при проведении рентгеноконтрастных исследований.

Отдельными рекомендациями для лечения МАУ, ХБП 1–3-й стадии являются умеренное ограничение потребления животного белка (не более 1 г/кг массы тела в сутки), протеинурии, ХБП 1–3-й стадии – ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки), контроль статуса питания [8].

Среди препаратов группы ГАГ наиболее изученным является сулодексид (Вессел Дуэ Ф). Он содержит два компонента: быстродействующую среднемoleкулярную гепариноподобную фракцию (80%) и дерматановую фракцию (20%). Дерматансульфат представляет собой полидисперсный полисахарид. Специфические особенности его химического состава обуславливают антикоагуляционную, антитромбиновую и антитромботическую активность сулодексида. Благодаря комбинации гепариноподобной фракции со сродством к антитромбину III и дерматансульфата со сродством к кофактору гепарина II (КГ-II) сулодексид обладает широким спектром биологической активности [24] и способностью восстанавливать нормальное содержание ГС в почках. Эффективность применения Вессел Дуэ Ф при диабетической нефропатии определяется способностью восстанавливать целостность, избирательную проницаемость и зарядоселек-

тивность БМК [21]. Препарат уменьшает толщину БМК и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума, положительно влияет на эндотелиальную функцию, стимулируя фибринолитическую активность сосудистой стенки (табл. 2) [24].

Вессел Дуэ Ф, так же как и гепарин, оказывает стабилизирующее воздействие на фибробластные ФР, которые относятся к семейству гепаринсвязывающих белков, проявляющих сильное сродство к гепарину. Фибробластные ФР влияют на миграцию, пролиферацию и дифференциацию клеток.

♀ Нормальный ГАГ ● Отрицательный заряд ГАГ ~ Коллаген

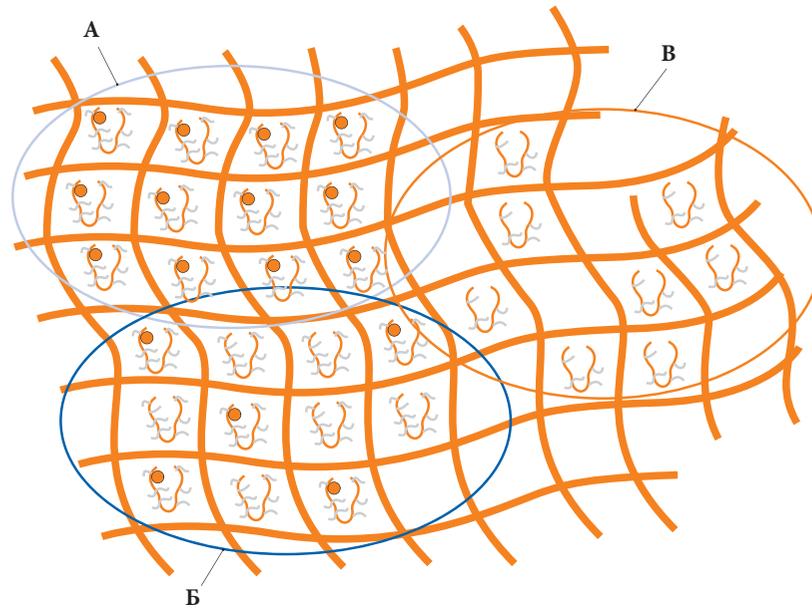


Рис. 4. Схема строения БМК почек (А – в норме, Б – начальная стадия диабетической нефропатии, В – прогрессирующая стадия диабетической нефропатии)

Таблица 2. Основные фармакологические эффекты Вессел Дуэ Ф

Эффекты сулодексида	Механизм действия
Ангиопротективный	<ul style="list-style-type: none"> ■ Восстановление и поддержание нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор БМК ■ ↓ толщины БМК, продукции матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума ■ Восстановление структуры гликокаликса, структурно-функциональной целостности клеток эндотелия сосудов
Антитромботический	<ul style="list-style-type: none"> ■ Подавление фактора Ха (компонента активатора протромбина) ■ Усиление синтеза и секреции простациклина (подавляет активацию тромбоцитов) ■ Снижение уровня фибриногена
Антикоагуляционный	Сродство к КГ-II, который инактивирует тромбин
Профибринолитический	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↑ в крови уровня тканевого активатора плазминогена ■ ↓ ингибитора активатора плазминогена 1 (плазминоген переходит в плазмин и происходит лизис фибрина)

эндокринология

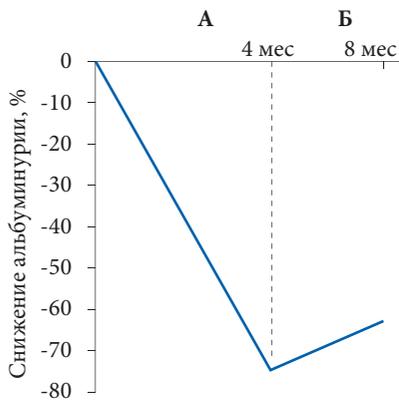


Рис. 5. Динамика снижения альбуминурии у пациентов с СД на фоне лечения сулодексидом (Вессел Дуэ Ф) в дозе 2000 ЛЕ/сут (А – период лечения, Б – период наблюдения) [16]

Сулодексид обладает мягким антикоагулянтным действием, которое отмечается при внутривенном введении препарата [21, 23]. После приема внутрь сулодексид всасывается в тонком кишечнике. Около 90% Вессел Дуэ Ф абсорбируется в эндотелии сосудов, концентрация в котором превышает концентрации в тка-

нях других органов в 20–30 раз. Препарат метаболизируется в печени и почках. В отличие от нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов сулодексид не подвергается десульфатированию, приводящему к снижению антитромботической активности и значительному ускорению элиминации из организма.

Способность сулодексида оказывать положительное влияние на состояние клубочкового фильтра продемонстрирована в различных клинических исследованиях [9, 13, 14]. Так, в ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования DiNAS, которое включало пациентов с СД 1 и 2 типа с микро- и макроальбуминурией, изучалась эффективность различных доз сулодексида. Применение препарата в течение четырех месяцев сопровождалось значимым снижением уровня экскреции альбумина – на 74% ($p < 0,0001$) (по сравнению с группой плацебо) (рис. 5). В частности, сниже-

ние уровня экскреции альбумина у пациентов с СД 1 типа составило 70%, у пациентов с СД 2 типа – 77%. Выявленные изменения альбуминурии не были связаны с изменением HbA1c. При этом данные эффекты наблюдались как у получающих, так и не получающих ингибиторы АПФ. Достигнутый эффект (снижение экскреции альбумина с мочой) сохранился через четыре месяца после отмены препарата (-62%) [25]. Это позволяет сделать вывод о пролонгированном нормоальбуминурическом действии сулодексида (препарат Вессел Дуэ Ф). В другом клиническом исследовании у больных СД 1 типа и диабетической нефропатией с исходной МАУ удалось добиться существенного снижения альбуминурии, у 50% из них – до нормоальбуминурии. По данным метаанализа, посвященного эффективности применения сулодексида, снижение альбуминурии достигнуто у 60–80% пациентов с СД 1 и 2 типа [21].

Учитывая сложные патофизиологические связи между гипергликемией и системной эндотелиальной дисфункцией, особое значение для клинической практики имеет способность Вессел Дуэ Ф влиять не только на МАУ, но и на маркеры повреждения эндотелия [7, 24]. Помимо снижения экскреции альбумина с мочой сулодексид оказывает и другие существенные сосудистые эффекты – воздействует на эндотелиальную дисфункцию не только почечных капилляров, но и всего сосудистого русла [24]. В этой связи заслуживает внимания исследование с участием пациентов с СД 2 типа и начальными проявлениями диабетической нефропатии, которые принимали сулодексид в дозе 2000 ЛЕ/сут [14]. При терапии сулодексидом отмечена положительная динамика различных маркеров эндотелиальной дисфункции, подтверждающая антитромботическое (уменьшение уровня фактора Виллебранда, растворимых форм межклеточных молекул адгезии 1, агрегации

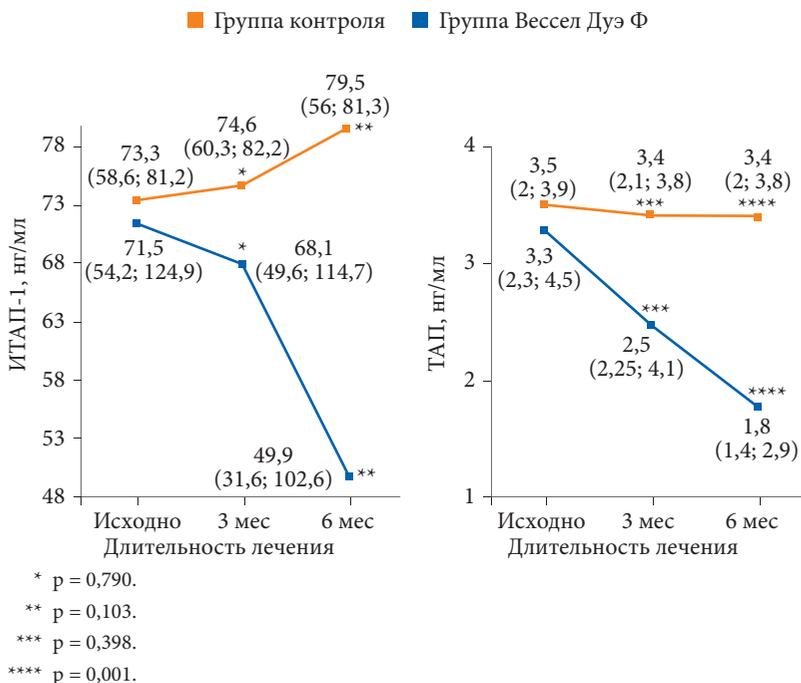


Рис. 6. Динамика показателей ITAP-1 и TAP у больных СД в группе Вессел Дуэ Ф и группе контроля [4]

эндотелиальная дисфункция

**Календарный план мероприятий
непрерывного повышения квалификации медицинских работников
на март-апрель 2015 год**



11 марта

Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия №5:
«В поликлинику пришла проверка: спасайся кто может или деловая встреча коллег?!»
Руководитель сессии: Профессор **А.Л.Верткин**, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ, заслуженный деятель науки РФ
Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



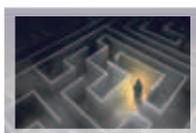
12 марта

IV Научно-практическая конференция
«Здоровье иммунной системы. Онкологические заболевания»
Председатель и научный руководитель: Профессор **Ю.П.Резников**, главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УДП РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



25 марта

XX Юбилейная научно-практическая конференция
«Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»
Председатели и научные руководители: Профессор **А.С.Лопатин**, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Президент Российского общества ринологов; Профессор **В.С.Козлов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ; чл.-корр. РАН; Профессор **Г.З.Пискунов**, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УДП РФ, кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



31 марта

Научно-практическая конференция
«Эндоскопия и гастроэнтерология»
Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



9 апреля

XVIII Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы неврологии в современном мире»
Председатель и научный руководитель: Профессор **В.И.Шмырев**, главный невролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Научный секретарь: **А.С.Васильев**, доцент кафедры неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



15 апреля

VI Научно-практическая конференция
«Сахарный диабет 2 типа, сопутствующие заболевания и осложнения»
Председатели и научные руководители: Профессор **А.М.Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ; к.м.н. **И.И.Захарьян**, ведущий советник ГМУ УДП РФ
Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



23 апреля

XVI Научно-практическая конференция
«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»
Председатель и научный руководитель: Профессор **Л.А.Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УДП РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



28 апреля

XIX Научно-практическая конференция
«Фармакотерапия болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины»
Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ
Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

Координатор **МЕДЗНАНИЯ⁺**

+7(495) 614 40 61, 614 43 63

info@medq.ru, www.medq.ru



тромбоцитов) и профибринолитическое (снижение уровня фибриногена, снижение ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1) и нормализация тканевого активатора плазминогена (ТАП)) действие лекарственного средства (рис. 6). Кроме того, применение Вессел Дуэ Ф сопровождалось дополнительным благоприятным гемодинамическим эффектом – снижением уровня фибриногена, способствующим уменьшению вязкости крови.

После окончания приема Вессел Дуэ Ф отмечено сохранение эффекта в отношении альбуминурии [14, 21, 25], что свидетельствует об уменьшении гломерулярных сосудистых повреждений и о благоприятном влиянии на почечное ремоделирование. Именно поэтому применение сулодексида позволяет решить важную задачу лечения – улучшение отдаленных исходов СД 2 типа. При этом Вессел Дуэ Ф хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.

Диабетическая нефропатия часто ассоциируется с пролиферативной диабетической ретинопатией, при которой вероятность возникновения преретинальных и витреальных геморрагий достаточно высока [26, 27]. Именно поэтому предъявляются особые требования к безопасности терапии сулодексидом в отношении диабетической ретинопатии.

Вессел Дуэ Ф является ГАГ высокой степени очистки и не обладает выраженной антикоагулянтной активностью, и, как

следствие, низка вероятность геморрагических осложнений. Наличие в его составе гепариноподобной фракции и дерматансульфата обеспечивает синергический эффект, повышающий антитромботический потенциал сулодексида (по сравнению с гепарином) при меньшем риске кровотечений [24, 28]. Так, в одном исследовании 149 больных с пролиферативной диабетической ретинопатией (уровень по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Group – группа по изучению эффективности раннего лечения диабетической ретинопатии) 61–65) были рандомизированы на две группы: основную – 86 пациентов (129 глаз), которые получали Вессел Дуэ Ф, и контрольную – 63 пациента (77 глаз). На всех исследуемых глазах (как в основной, так и в контрольной группе) выполнена панретинальная лазеркоагуляция сетчатки. Офтальмологическое обследование включало биомикроскопию сетчатки, а также фотографирование ее стандартных полей. В ходе работы не было достоверных различий по частоте внутриглазных (преретинальных и витреальных) кровоизлияний в основной и контрольной группах (8,5 и 10,4% соответственно, $p < 0,5$). Полученные результаты показали, что применение Вессел Дуэ Ф в комплексной терапии диабетической нефропатии достоверно не увеличивает риск внутриглазных кровоизлияний у больных с пролифератив-

ной диабетической ретинопатией при выполнении адекватной панретинальной лазеркоагуляции сетчатки по стандартной методике. Необходимо отметить, что применение сулодексида задерживает развитие или прогрессирование признаков ретинопатии, способствует регрессу макулярного отека, значительно повышает эффективность лазеркоагуляции сетчатки [26].

Несомненным преимуществом Вессел Дуэ Ф является его патогенетическое влияние на диабетическую нефропатию через восстановление функции эндотелия клубочков почек и улучшение гемореологии.

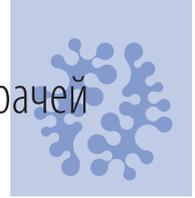
Согласно официальной инструкции терапии рекомендовано начать с внутривенных или внутримышечных инъекций (по одной ампуле (600 ЛЕ/сут) в течение 15–20 дней), а потом перейти на капсулы (250 ЛЕ два раза в сутки в течение 30–40 дней). Длительность курса терапии Вессел Дуэ Ф составляет два месяца. Лечение рекомендовано повторять не менее двух раз в год.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что применение сулодексида (препарат Вессел Дуэ Ф) в клинической практике открывает новые возможности терапии диабетической нефропатии у пациентов с СД, позволяет достичь оптимального терапевтического результата и улучшить прогноз заболевания. ●

Литература

1. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
2. *Lubowsky N.D., Siegel R., Pittas A.G.* Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD // *Am. J. Kidney Dis*. 2007. Vol. 50. № 5. P. 865–879.
3. *Radbill B., Murphy B., LeRoith D.* Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease // *Mayo Clin. Proc*. 2008. Vol. 83. № 12. P. 1373–1381.
4. *Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартинова И.Я. и др.* Сахарный диабет и хроническая бо-
5. *Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.* Возможности инкретиновой терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек // *Сахарный диабет*. 2012. № 3. С. 59–66.
6. *Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al.* Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // *Kidney Int*. 2004. Vol. 66. № 4. P. 1596–1605.
7. *Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al.* Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis // *Diabetologia*. 1989. Vol. 32. № 4. P. 219–226.

лезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. 2011. № 1. С. 81–88.



8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М., 2013.
9. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
10. Lewis E.J., Lewis J.B., Greene T. et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis*. 2011. Vol. 58. № 5. P. 729–736.
11. De Fronzo R.A. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations // *Diabetes Rev*. 1995. Vol. 3. P. 510–564.
12. Gaede P., Tarnow L., Vedel P. et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004. Vol. 19. № 11. P. 2784–2788.
13. Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P. et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. № 6. P. 1020–1028.
14. Семенова И.В., Чугунова Л.А., Ильин А.В. и др. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2010. № 2. С. 34–39.
15. Gambaro G., Baggio B. Glycosaminoglycans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996. Vol. 11. № 5. P. 762–764.
16. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiological view // *Biomed. Res*. 2010. Vol. 21. № 2. P. 147–155.
17. Raman R., Sasisekharan V., Sasisekharan R. Structural insights into biological roles of protein-glycosaminoglycan interactions // *Chem. Biol*. 2005. Vol. 12. № 3. P. 267–277.
18. Gambaro G., van der Woude F.J. Glycosaminoglycans: use in treatment of diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2000. Vol. 11. № 2. P. 359–368.
19. Harvey S.J., Miner J.H. Revisiting the glomerular charge barrier in the molecular era // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2008. Vol. 17. № 4. P. 393–398.
20. Wijnhoven T., Lensen J.F., Rops A.L. et al. Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycan-based drugs // *Curr. Opin. Mol. Ther*. 2007. Vol. 9. № 4. P. 364–377.
21. Gaddi A.V., Cicero A.F., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. 2010. Vol. 3. P. 99–105.
22. Gambaro G., Cavazzana A.O., Luzi P. et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats // *Kidney Int*. 1992. Vol. 42. № 2. P. 285–291.
23. Kristová V., Lisková S., Sotníková R. et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats // *Physiol. Res*. 2008. Vol. 57. № 3. P. 491–494.
24. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide // *Med. Res. Rev*. 1998. Vol. 18. № 1. P. 1–20.
25. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. № 6. P. 1615–1625.
26. Деев Л.А., Терещенко А.В., Малахова А.И. и др. Оценка эффективности применения препарата сулодексид и диодлазеркоагуляции у больных с непролиферативной и преролиферативной диабетической ретинопатией // *Русский медицинский журнал*. 2012. Клиническая офтальмология. № 2. С. 61–64.
27. Ищенко И.М., Миленькая Т.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и преролиферативной диабетической ретинопатией // *Фарматека*. 2009. № 3. С. 82–86.
28. Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy // *Drugs*. 2007. Vol. 67. № 18. P. 2681–2696.

Sulodexide for the Treatment of Diabetic Nephropathy

Ye.V. Biryukova, T.R. Yakubova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

Diabetic nephropathy is one of the most serious complications of diabetes mellitus. Early diagnosis and timely therapy initiation may prevent or delay negative consequences of chronic kidney disease. Optimal glycemic control is a prerequisite for the prevention or retardation of type 2 diabetes complications. Other essential components of pathogenetic therapy of diabetic neuropathy include correction of endothelial dysfunction/ structural changes of glycocalyx and glomerular basal membrane as well as heparan sulfate levels recovery. Use of vasotropic glycosaminoglycan, e.g. sulodexide, is one more approach to nephroprotection. The article reviews basic pharmacological effects of sulodexide along with the results of clinical efficacy studies.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, albumin excretion, sulodexide*

Эндокринология



Комплексный региональный болевой синдром: возможности антирезорбтивных лекарственных средств

Е.Г. Зоткин

Адрес для переписки: Евгений Германович Зоткин, ezotkin@mail.ru

Комплексный региональный болевой синдром (КРБС) обычно развивается после травмы или хирургических вмешательств. Исследования показывают, что диагноз КРБС ставится достаточно поздно. При прогрессировании заболевания боль становится постоянной и интенсивной. Затем развиваются двигательные и трофические нарушения, а болезнь становится рефрактерной к простым анальгетикам, антиконвульсантам, антидепрессантам, симпатическим блокадам. При этом патогенетическая терапия способствует быстрому выздоровлению. В статье рассмотрены возможности современных лекарственных средств, используемых для лечения болевого синдрома.

Ключевые слова: комплексный региональный болевой синдром, диагностика, лечение, кальцитонин

Комплексный региональный болевой синдром (КРБС) – это патологическое состояние, характеризующееся длительно существующим болевым синдромом в сочетании с несколькими клиническими признаками – чувствительными (аллодиния, гипералгезия, дизестезия), моторными и трофическими нарушениями. Указанные симптомы могут по-разному сочетаться и иметь разную степень тяжести – от умеренной до ярко выраженной. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра данный синдром указан в разделе «Другие ос-

теопатии» (код М 89.0). К другим остеопатиям относят три нозологии: синдром «плечо – кисть», атрофию Зудека и симпатическую рефлекторную дистрофию.

Вопросы терминологии

В зависимости от факторов, способствующих развитию КРБС, страны, в которой публикуется статья, или врачебной специальности данный синдром называли по-разному. Так, в англоязычной литературе чаще использовались термины «рефлекторная симпатическая дистрофия», в немецкой – «атрофия» или «синдром Зудека», во Франции отдавали предпочтение термину «альгодистро-

фия». Если устанавливалась связь с повреждением периферического нерва, называли каузалгией. В кардиологии – постинфарктной склеродактилией, в неврологии – периферическим трофоневрозом или симпатическим параличом Бабинского – Фромента. Реже употребляют такие термины, как альгонеуродистрофия, посттравматический остеопороз, переходящий остеопороз, синдром «плечо – кисть», нейротрофический ревматизм, рефлекторная нейро-сосудистая дистрофия и т.д.

В 1864 г. S.W. Mitchell подробно описал указанный симптомокомплекс, развившийся после повреждения периферических нервов. Он же впервые использовал термин «каузалгия» [1]. Характерные рентгенологические признаки (разрежение костной ткани) при некоторых воспалительных ревматических заболеваниях с быстро наступающей костной атрофией описал P. Sudeck в 1900 г. [2]. Автор использовал термин «острая трофоневротическая костная атрофия», отметив таким образом ведущую роль в патогенезе местных вегетативных нарушений. Позже данный клинико-рентгенологический синдром был подробно описан R. Leriche. Именно поэтому КРБС иногда называли синдромом Зу-



дека – Лериша. С середины XX в. наиболее распространенным стал термин «рефлекторная симпатическая дистрофия», отражающий гипотезу о ведущей роли симпатической нервной системы в развитии и поддержании стойкого болевого синдрома. К концу 1990-х гг. было установлено, что не у всех пациентов имеет место активация симпатической нервной системы. Симпатические блокады не всегда оказывают какое-либо существенное клиническое действие, дистрофические процессы развиваются не у всех пациентов.

Такое разнообразие трактовок не позволяло разработать эффективные методы лечения на основе доказательной медицины. Именно поэтому в 1994 г. Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP) приняла решение об использовании термина КРБС, разделив заболевание на несколько фенотипов [3]. Рефлекторная симпатическая дистрофия была заменена на КРБС типа I, а каузалгия, при которой прослеживалась связь с повреждением периферических нервных стволов, – на КРБС типа II. В последнем случае повреждение нерва должно быть подтверждено электронной миографией. КРБС типа III включает заболевания с преимущественно центральными патогенетическими механизмами, которые развиваются после перенесенных инфарктов миокарда, инсультов, черепно-мозговых травм, опухолей и другой патологии головного или спинного мозга.

В 2001 г. В. Alvarez-Lario и соавт. отметили, что принятый консенсусом IASP термин не получил в научной литературе широкого распространения [4], предпочтительнее отдавалось термину «рефлекторная симпатическая дистрофия». В 2013 г. J. Todorova и соавт. проанализировали частоту употребления термина КРБС [5]. За 2001–2012 гг. его использовали в научных публикациях в 72,3% случаев. Больше всего

работ по КРБС публиковалось в специализированных журналах по боли и анестезиологии, затем по неврологии, реабилитации и внутренним болезням, реже по ортопедии и травматологии и ревматологии.

Эпидемиология

Изучение эпидемиологии КРБС было затруднено из-за использования специалистами разных терминов, а также из-за того, что заболевание редко диагностируется в первичном звене здравоохранения. Несмотря на то что причиной КРБС могут быть различные факторы, чаще всего он развивается после травмы или хирургических вмешательств. Так, за два года наблюдения за 140 пациентами КРБС развился в 16% случаев после хирургических вмешательств, в 2,3–4% – артроскопии коленного сустава, в 2,1–5% – операций по поводу синдрома карпального канала, в 13,6% – хирургических операций на коленном суставе, в 0,8–13% – тотальной артропластики коленного сустава, в 7–37% – перелома лучевой кости и до 40% – после фасциэктомии при контрактуре Дюпюитрена [6].

Клинические проявления

Основным и наиболее часто встречающимся симптомом КРБС является боль – 93% случаев [7]. При длительной боли у пациентов чаще появляются сенсорные нарушения (гипералгезия, аллодиния, гиперестезия), реже – вазомоторные симптомы (изменение цвета кожи и местной температуры). Развивающийся болевой синдром расценивается как отдельный вид нейропатической боли (интенсивная, длительная, пульсирующая, жгучая). Аллодиния (боль, развивающаяся в ответ на незначительное в обычных условиях раздражение, например механическое прикосновение) также относится к наиболее частому симптому – 90% случаев. Жгучая, мучительная боль распространяется за пределы зоны иннервации. Боль, как правило,

начинается с дистальных отделов конечностей, затем переходит на проксимальные отделы, иногда захватывает симметричную конечность. Она провоцируется физической нагрузкой, а также движением, давлением, чрезмерным теплом или холодом, иногда волнением. Часто наблюдается гиперпатия (отсроченная во времени после раздражения иррадиирующая жгучая боль) или дизестезия (болезненное ощущение при уколе).

Возможны трансформации преимущественно «теплого» КРБС (когда боль провоцируется теплом) в «холодный» КРБС (провокация холодом боли или побледнения и посинения кожи). В дальнейшем на первое место выходят трофические нарушения, а также расстройство движения, мышечный спазм или псевдопаралич. Тремор наблюдается в 49% случаев, а некоординированность движений – в 54% случаев. Активация симпатической нервной системы в виде гипергидроза встречается редко и не имеет диагностического значения.

Диагностика

Диагностика КРБС основывается на использовании кластера клинических критериев, указывающих на наличие соматосенсорных, двигательных и трофических признаков болезни. Классификационные критерии включают проявления как нейропатического, так и других патофизиологических процессов. Каких-либо специфических тестов для диагностики КРБС не существует.

Рентгенография выявляет истончение кортикального слоя трубчатых костей и локальный остеопороз (диффузный или очаговый, так называемый пятнистый). Однако наиболее объективным методом является определение разницы температуры кожи на симметричных конечностях.

В 2003 г. IASP пересмотрела диагностические критерии КРБС (симптомы, на которые жалуется пациент, и признаки, выявленные

эндокринология



врачом при осмотре) [8]. Перечислим основные диагностические критерии:

- 1) длительная боль, несоизмеримая с провоцирующим событием;
- 2) указание на три симптома и более из перечисленных:

- ✓ чувствительные нарушения: гиперестезия и/или аллодиния;
- ✓ вазомоторные нарушения: асимметрия температуры и/или изменение цвета кожи и/или асимметрия;
- ✓ отек и/или повышенное потоотделение;
- ✓ моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония) и/или трофические нарушения (волосы, ногти, кожа);

- 3) наличие не менее двух признаков на момент обследования из перечисленных:

- ✓ чувствительные нарушения: гипералгезия (при уколе иглой) и/или аллодиния (при легком прикосновении и/или глубоком надавливании и/или при движении в суставе);
- ✓ вазомоторные нарушения: асимметрия температуры и/или цвета кожи;
- ✓ отек и/или повышенное потоотделение и/или асимметрия;
- ✓ моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония) и/или трофические нарушения (волосы, ногти, кожа);

- 4) отсутствие какого-либо другого заболевания, которое могло объяснить наличие данных признаков и симптомов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика КРБС проводится с периферической нейропатией при аутоиммунной патологии или метаболических заболеваниях, радикулопатией, тоннельными синдромами, диабетической периферической нейропатией, посттравматической невралгией, односторонними сосудистыми поражениями. Пациенты с КРБС типа I, как правило, моложе (35 ± 15 лет) пациентов с КРБС типа II (54 ± 15 лет). КРБС типа I чаще развивается у женщин. В патологический процесс чаще вов-

лечены верхние конечности – 60% случаев [9].

Для исключения/подтверждения повреждения периферических нервов можно использовать методы визуализации (компьютерную и магнитно-резонансную томографию). Электромиография позволяет проводить дифференциальную диагностику с демиелинизирующими заболеваниями. Рутинные лабораторные исследования (клинические, биохимические) должны включать общий анализ крови плюс скорость оседания эритроцитов, определение уровней глюкозы, креатинина, аланинаминотрансферазы, белковых фракций, тиреоидных гормонов, гликированного гемоглобина.

Лечение

Многие исследователи показывают, что диагноз КРБС ставится достаточно поздно. При прогрессировании заболевания боль становится постоянной и интенсивной. Затем развиваются двигательные и трофические нарушения, а болезнь становится рефрактерной к простым анальгетикам, антиконвульсантам, антидепрессантам, симпатическим блокадам. При этом назначение патогенетической терапии способствует быстрому выздоровлению.

На сегодняшний день к препаратам, имеющим доказательную базу, относятся бисфосфонаты, кальцитонин, габапентин, глюкокортикостероиды, диметилсульфоксид (местно), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, иммуноглобулины (внутривенно); к препаратам, имеющим недостаточную доказательную базу, – нестероидные противовоспалительные средства, опиоиды, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы натриевых каналов.

Кальцитонин – полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, вырабатываемый преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной

железы. Основные эффекты кальцитонина – гипокальциемический и гипофосфатемический. Они реализуются за счет угнетения дифференцировки и активности остеокластов и, как следствие, замедления костной резорбции. В ходе применения кальцитонина в клинической практике выявлен анальгетический эффект, механизм которого до конца не ясен. Обсуждаются серотонинергический, катехоламинергический эффекты кальцитонина, его влияние на кальциевые каналы, фосфорилирование белков, продукцию эндорфинов, ингибцию циклооксигеназы.

Несколько клинических исследований, целью которых было изучение эффективности кальцитонина лосося, показали, что симптомы КРБС подверглись обратному развитию. Кальцитонин при подкожном или интраназальном применении в течение трех-четырех недель продемонстрировал разный эффект. В двух исследованиях достоверных различий между группами пациентов, получавших и не получавших кальцитонин, не было. Результаты двух других исследований доказали его эффективность [10, 11]. R. Perez и соавт. на основании результатов метаанализа рандомизированных клинических исследований сделали вывод: применение кальцитонина оказывает незначительный, но достоверный эффект в отношении болевого синдрома при КРБС [12].

Кальцитонин лосося для лечения различных остеопатий используется в клинической практике уже полвека. В настоящее время в России зарегистрирован аналог кальцитонина для интраназального применения – Вепрена (ООО «Натива», Россия, регистрационное удостоверение № ЛП 000017-261010). Вепрена может быть рекомендована при КРБС типа I в дозе 200 МЕ. Режим приема: ежедневно в течение двух-четырех недель. Возможно и более длительное применение (три-четыре месяца) при регрессе основных клинических симптомов КРБС.

- **ЛЕЧЕНИЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**
- **БОЛИ В КОСТЯХ, СВЯЗАННЫЕ С ОСТЕОЛИЗОМ И/ИЛИ ОСТЕОПЕНИЕЙ**
- **БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА (ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ОСТЕИТ)**
- **НЕЙРОДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**



Реклама VP.N. 10.2014

РУ: ЛП 000017-261010



**Производитель: ООО «НАТИВА», Россия, 143402, Московская область,
Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел./факс: +7 (495) 502-16-43
e-mail:nativa-info@mail.ru; www.nativa.pro**

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Препарат отпускается по рецепту, перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.



Бисфосфонаты. За последние 20 лет были опубликованы данные пяти рандомизированных контролируемых исследований, а также нескольких открытых исследований по изучению эффективности бисфосфонатов при КРБС. Считают, что бисфосфонаты воздействуют на основные симптомы заболевания не столько за счет выраженного антирезорбтивного эффекта, сколько за счет подавления пролиферации и активации моноцитов и макрофагов, тем самым снижая продукцию фактора некроза опухоли альфа

и других провоспалительных цитокинов и ингибируя пролиферацию и рост кератиноцитов [13]. Показано, что бисфосфонаты оказывают более выраженный эффект на ранних стадиях КРБС. Положительное воздействие отмечено в отношении четырех бисфосфонатов: алендроната (внутривенно, не зарегистрирован в России, и внутрь по 40 мг ежедневно в течение 12–16 недель), клодроната (внутривенно в дозе 300 мг в течение 10 дней), памидроната (внутривенно в дозе 60 мг в течение трех дней).

Заключение

Раннее применение лекарственных средств, обладающих антирезорбтивной активностью (кальцитонина и бисфосфонатов), при КРБС от нескольких недель до нескольких месяцев способствует уменьшению болевого синдрома и приводит к стойкой ремиссии заболевания. Следует также отметить, что лечение КРБС должно быть комплексным и учитывать наличие не только болевого синдрома, но и других нарушений: чувствительных, двигательных и трофических. ❁

Литература

1. Mitchell S.W., Morehouse G.R., Keen W.W. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864 // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. Vol. 458. P. 35–39.
2. Sudeck P. Ueber die acute entzündliche Knochenatrophie // Arch. Clin. Chir. 1900. Vol. 62. P. 147–156.
3. Stanton-Hicks M., Jänig W., Hassenbusch S. et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy // Pain. 1995. Vol. 63. № 1. P. 127–133.
4. Alvarez-Lario B., Aretxabala-Arcibar I., Alegre-Lopez J., Alonso-Valdivielso J.I. Acceptance of the different denominations for reflex sympathetic dystrophy // Ann. Rheum. Dis. 2001. Vol. 60. № 1. P. 77–79.
5. Todorova J., Dantchev N., Petrova G. Complex regional pain syndrome acceptance and the alternative denominations in the medical literature // Med. Princ. Pract. 2013. Vol. 22. № 3. P. 295–300.
6. Pak T.J., Martin G.M., Magness J.L., Kavanaugh G.J. Reflex sympathetic dystrophy. Review of 140 cases // Minn. Med. 1970. Vol. 53. № 5. P. 507–512.
7. Veldman P.H., Reynen H.M., Arntz I.E., Goris R.J. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients // Lancet. 1993. Vol. 324. № 8878. P. 1012–1016.
8. Harden R.N., Bruehl S., Stanton-Hicks M., Wilson P.R. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome // Pain Med. 2007. Vol. 8. № 4. P. 326–331.
9. De Mos M., de Bruijn A.G., Huygen F.J. et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study // Pain. 2007. Vol. 129. № 1–2. P. 12–20.
10. Braga P.C. Calcitonin and its antinociceptive activity: animal and human investigations 1975–1992 // Agents Actions. 1994. Vol. 41. № 3–4. P. 121–131.
11. Bickerstaff D.R., Kanis J.A. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy // Br. J. Rheumatol. 1991. Vol. 30. № 4. P. 291–294.
12. Perez R.S., Kwakkel G., Zuurmond W.W., de Lange J.J. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials // J. Pain Symptom Manag. 2001. Vol. 21. № 6. P. 511–526.
13. Pappagallo M. Bisphosphonate therapy for non-cancer pain // Adv. Pain Manag. 2007. Vol. 1. № 1. P. 19–23.

Complex Regional Pain Syndrome: Opportunities of Antiresorptive Therapy

Ye.G. Zotkin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Yevgeny Germanovich Zotkin, ezotkin@mail.ru

Complex regional pain syndrome (CRPS) usually develops after injury or surgery. Late diagnosis of CRPS is typical. Advanced disease is characterized by persistent and intensive pain. Then motor and trophic disturbances develop along with pain refractoriness to simple analgesics, anticonvulsants, antidepressants and sympathetic blocks. Nevertheless, in case of pathogenetic treatment, rapid recovery is possible. The article discusses modern therapeutic opportunities in pain syndrome.

Key words: complex regional pain syndrome, diagnosis, treatment, calcitonin

эндокринология



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

«Человек и его здоровье»

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ НА 2015 ГОД

12-14 ФЕВРАЛЯ

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

**АО Симпозиум «Современные принципы и технологии
остеосинтеза костей конечностей, таза и позвоночника»**

Санкт-Петербург

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

19-20 ФЕВРАЛЯ

VIII Российская конференция «**Глаукома: теория и практика**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

15-18 АПРЕЛЯ

XIV Всероссийская научно-практическая конференция
«**Поленовские чтения**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)

22-23 АПРЕЛЯ

**XI конгресс Российского артроскопического общества
с международным участием, посвященный 130-летию
профессора Н.Н. Приорова**

Москва,

гостиница «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, 2)

4-5 ИЮНЯ

Научно-практическая конференция
«**Белые ночи гепатологии 2015**»

Санкт-Петербург,

отель «Краун Плаза Аэропорт» (ул. Стартовая, 6а)

8-10 ИЮНЯ

**V Юбилейный Балтийский конгресс
по детской неврологии**

при поддержке ICNA, International Child Neurology Association

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

10-12 ИЮНЯ

Международная научно-практическая конференция
«**Актуальные вопросы профилактики передачи
ВИЧ-инфекции от матери ребенку**»

Санкт-Петербург,

отель «Краун Плаза Аэропорт» (ул. Стартовая, 6а)

20-28 ИЮНЯ

Поездка делегации Всероссийской гильдии
протезистов-ортопедов на **Конгресс ISPO**

Лион (Франция)

25-27 ИЮНЯ

ESOR (European School of Radiology) Galen Advanced Course

Санкт-Петербург

отель «Краун Плаза Аэропорт» (ул. Стартовая, 6а)

17-18 СЕНТЯБРЯ

XV Северо-западная научно-практическая конференция
«**Междисциплинарный подход в диагностике
и лечении ревматических заболеваний**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

24-25 СЕНТЯБРЯ

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием «**Давиденковские чтения**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

7-8 ОКТЯБРЯ

Всероссийский ежегодный конгресс
«**Инфекционные болезни у детей:
диагностика, лечение и профилактика**»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

15-16 ОКТЯБРЯ

**Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов
в медицине, ветеринарии и экологии**

Санкт-Петербург,

ВМедА им. С.М. Кирова (ул. акад. Лебедева, 6)

22-23 ОКТЯБРЯ

XX Юбилейный конгресс «**Человек и его здоровье**»
с обучающим курсом по ортопедии и неврологии

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)

29-30 ОКТЯБРЯ

IX «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»

Санкт-Петербург,

отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

5-7 НОЯБРЯ

Конгресс Российской Ассоциации Радиологов

Москва,

гостиница «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, 2)

10-11 ДЕКАБРЯ

**Научно-практическая конференция
по инфекционным заболеваниям**

Санкт-Петербург

В рамках мероприятий проходят тематические выставки. Приглашаем компании к участию



Современные возможности решения проблемы остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет (СД) характеризуется развитием осложнений, неблагоприятно влияющих на качество жизни больного и приводящих к ранней инвалидизации и смерти. В последнее время в группу хронических осложнений данного заболевания стали включать патологическое изменение костной ткани, связывая таким образом СД 1 и 2 типа с высоким риском переломов. О взаимосвязи СД и остеопороза, актуальных возможностях нового ингибитора дипептидилпептидазы 4 алоглиптина (Випидия) в достижении долговременного контроля за развитием СД 2 типа и его осложнений и препарата Кальций-Д₃ Никомед в профилактике нарушений минерального обмена рассказал заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН на пленарном заседании «Клиническая диабетология, эффективность и безопасность», состоявшемся в рамках Ежегодной Санкт-Петербургской школы (Санкт-Петербург, 15 ноября 2014 г.).

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения остеопороз – это системное метаболическое заболевание скелета, для которого характерны снижение костной массы и нарушение микроархитектоники костной ткани, что в свою очередь приводит к хрупкости кости и склонности к переломам (1994). Как отметил Ашот Мусаелович Мкртумян, остеопороз называют «безмолвной эпидемией», поскольку патологические изменения, происходящие в костях, не дают о себе знать вплоть до перелома.

Высокую распространенность остеопороза подтверждают данные статистики: в результате остеопороза каждые 30 секунд происходит перелом; ежегодно в Европе фиксируется 500 тыс. переломов бедренной кости, а через 50 лет их количество может увеличиться до 1 млн; остеопороз поражает одну из трех женщин старше 50 лет и каждого пятого мужчину старше 55 лет¹. Современные научные данные свидетельствуют о связи сахарного диабета (СД) и состояния костной системы. Факторов риска развития остеопороза и, как следствие, переломов при

СД достаточно много: недостаточный гликемический контроль, диабетическая нефропатия, нейропатия, ангиопатия и диабетическая диарея. Этому также способствуют заболевания, ассоциированные с диабетом, – болезнь Грейвса, целиакия, аменорея, задержка полового развития, расстройство пищевого поведения. Свой вклад в частоту остеопоротических переломов у больных СД вносят падения, ассоциированные с гипогликемическими состояниями, плохим зрением вследствие диабетической ретинопатии, ортостатической гипотен-

¹ www.iofbonehealth.org.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

зией, ограничением подвижности суставов².

Клиническая классификация остеопороза предполагает его деление на первичный (85%) и вторичный (15%). Самыми распространенными видами первичного остеопороза считаются постменопаузальный, который развивается вследствие снижения уровня эстрогенов, и сенильный, который характерен для лиц обоего пола старше 70 лет. Вторичный остеопороз развивается вследствие заболеваний эндокринной системы, в частности СД, почек, печени, крови, дефицита кальция и витамина D и т.д.

Большинство исследователей склонны считать остеопороз наиболее ранним признаком диабетической остеопатии. Результаты обследований показывают, что у пациентов с СД 1 типа снижена костная масса и почти у всех пациентов с СД 2 типа – минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Развитию остеопороза способствуют и осложнения СД: микроангиопатия сосудистого русла костей приводит к нарушению их кровоснабжения, гипогонадизм, особенно у пациентов, страдающих СД с раннего возраста, препятствует достижению нормального пика костной массы, дефицит соматотропного гормона (необходим для формирования пика костной массы и развития скелета) и дефицит массы тела (фактор риска низкой костной массы) при СД 1 типа.

«Дефицит инсулина также может привести к развитию диабетического остеопороза», – подчеркнул А.М. Мкртумян.

Инсулин – это не просто регулятор углеводного обмена, это универсальный гормон, который принимает участие во всех видах обмена веществ. Он влияет на продукцию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который

участвует в костеобразовании. Дефицит инсулина при СД приводит к нарушению прямой стимуляции остеобластов, способствующей синтезу коллагена и щелочной фосфатазы, и опосредованной стимуляции остеобластов.

Основными звеньями патогенеза остеопороза при СД считаются сниженная секреция инсулина, недостаток активных метаболитов витамина D, снижение всасывания кальция в кишечнике, увеличение секреции и активности паратгормона, что в конечном итоге приводит к усилению резорбции костной ткани.

Далее профессор А.М. Мкртумян остановился на особенностях развития остеопороза у пациентов с разными типами СД. При СД 1 типа отмечается высокая скорость костного ремоделирования, обусловленная вторично формирующимся гиперпаратиреозом, поскольку повышающийся уровень паратиреоидного гормона резорбирует кость, чтобы предотвратить катастрофу³. При СД 2 типа наблюдается низкая скорость костного ремоделирования, поэтому долгое время считалось, что у данных больных остеопороз не развивает-

ся. Однако следует учитывать, что на фоне гиперинсулинемии (как способа компенсировать низкую резистентность) у больных снижена не только костная резорбция, но и костеобразование⁴.

Повышенный риск перелома при СД 2 типа, несмотря на лежащую в основе патогенеза гиперинсулинемию, можно объяснить иным качеством костной ткани.

Модель воздействия СД 2 типа на состояние костной системы выглядит следующим образом: белки кости подвергаются неферментативному гликозилированию, повышается содержание AGE-модифицированного белка, в результате нарушается секреция цитокинов и ИФР, появляются провоспалительные цитокины, губительно действующие на костные клетки, а колебания активности коллагена и костных клеток под влиянием этих факторов уже приводят к развитию саркопении, которая и будет способствовать изменению активности коллагена и костных клеток (рис. 1).

Больные СД 2 типа, как правило, имеют избыточную массу тела. Одни исследователи приписыва-



Рис. 1. Модель взаимодействия между СД 2 типа и качеством кости

² Brown S.A., Sharpless J.L. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes // Clin. Diabetes. 2004. Vol. 22. P. 1–10.

³ Bjørgaas M., Haug E., Johnsen H.J. et al. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents // Calcif. Tissue Int. 1999. Vol. 65. № 2. P. 121–124.

⁴ Rosato M.T., Schneider S.H., Shaps S.A. et al. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus // Calcif. Tissue Int. 1998. Vol. 63. № 2. P. 107–111.



ют ожирению протективную роль в скелете, другие – рассматривают жировую ткань как гигантскую эндокринную ткань, вырабатывающую более 20 цитокинов, в том числе провоспалительных, которые нарушают костеобразование⁵. Таким образом, длительная инсулинорезистентность, лежащая в основе развития СД 2 типа, наличие у пациентов с СД 2 типа гиперинсулинемии, ожирения могут оказывать неблагоприятное воздействие на костеобразование, повышая риск переломов.

На сегодняшний день самым распространенным методом диагностики остеопороза является рентгенография. Однако данные рентгенографии позволяют выявить изменения на поздней стадии заболевания, когда утрачено более 30% костной массы. Сегодня в арсенале врачей имеются и другие методы диагностики – денситометрия, позволяющая выявлять потерю костной массы в пределах 1–2%, и компьютерная томография. Профессор А.М. Мкртумян представил разработанный в Эндокринологическом научном центре алгоритм мониторинга больных СД для выявления остеопатических состояний:

1) проведение опроса с помощью стандартизированной формы для оценки факторов риска (наибольший удельный вес среди них занимают гормональный дисбаланс и неблагоприятные экологические факторы), выяснение наличия переломов в анамнезе и уточнение характера болевого синдрома;

2) биохимическое исследование по общепринятым методикам с определением содержания в крови общего кальция, фосфора и уровня щелочной фосфатазы для изучения взаимосвязи показателей фосфорно-кальциевого обмена и плотности костной ткани;

3) определение уровня С-пептида в крови;

4) исследование минеральной плотности костной ткани с помощью денситометра.

При нормальных показателях пациентам рекомендуют изменить образ жизни: правильно питаться, принимать препараты кальция и витамина D, повысить физическую активность – и определять уровень маркеров костного метаболизма два раза в год. При наличии изменений следует назначить оптимальное лечение с определением уровня маркеров костного метаболизма два раза в год и проведением денситометрии один раз в год.

При СД для профилактики осложнений, в том числе остеопороза, прежде всего необходимо достичь компенсации углеводного обмена. Первым шагом в этом направлении становится изменение образа жизни. Следующий шаг – медикаментозная терапия. Приоритетом в выборе препаратов должны стать их эффективность и безопасность в отношении развития гипогликемии, микроальбуминурии и др. В этой связи появление в алгоритмах ведения больных СД 2 типа ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (наряду с метформином) можно рассматривать как новый этап в достижении долгосрочного контроля за заболеванием и развитием его осложнений. Профессор А.М. Мкртумян подробно остановился на характеристике нового препарата группы ингибиторов ДПП-4 – алоглиптина (Випидия), выпускаемого компанией «Такеда».

Уникальное строение алоглиптина (Випидии) с четырьмя центрами связывания, в основе которого лежит 3D-структура, обеспечивает высокую селективность и эффективность препарата. В исследо-

вании *in vitro* показано, что для алоглиптина характерна большая селективность по отношению к ДПП-4, чем у других ингибиторов ДПП-4⁶. Алоглиптин ингибирует более 80% ДПП-4, и это ингибирование может достигать 96% в течение 24 часов, поэтому препарат принимается один раз в сутки.

В другом исследовании на фоне терапии алоглиптином у пациентов с СД 2 типа отмечалось статистически значимое повышение глюконоподобного пептида 1 и снижение уровня глюкогона⁷.

Алоглиптин отличается благоприятным фармакокинетическим профилем. Так, прием алоглиптина с пищей, содержащей большое количество жиров, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику, поэтому алоглиптин может приниматься как до еды, так и после. Максимальный эффект достигается через час после приема, 60% препарата экскретируется с мочой в неизменном виде. Фармакокинетика алоглиптина у пациентов старше 65 лет аналогична фармакокинетике у более молодых пациентов, однако имеет некоторые особенности. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени отмечается снижение биодоступности алоглиптина на 10% и пика концентрации на 8%, при этом коррекция дозы у пациентов с легкими нарушениями функции печени не требуется. А вот у пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы необходима: 12,5 мг/сут – при умеренных нарушениях почек (клиренс креатинина \geq 30 мл/мин, но \leq 50 мл/мин).

Монотерапия алоглиптином достоверно улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа. Это продемонстрировали результаты 26-недельного рандомизиро-

⁵ Rosen C.J., Bouxsein M.L. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2006. Vol. 2. № 1. P. 35–43.

⁶ Capuano A., Sportiello L., Maiorino M.I. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin // Drug. Des. Devel. Ther. 2013. Vol. 7. P. 989–1001.

⁷ Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 4. P. 915–925.

эндокринология



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ванного плацебоконтролируемого исследования⁸.

Его участники (n = 329) были рандомизированы на три группы: первая (n = 133) получала алоглиптин в дозе 12,5 мг, вторая (n = 131) – алоглиптин в дозе 25 мг, третья (n = 65) – плацебо. Исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) во всех группах составил 7,9%. Согласно полученным данным, уровня HbA1c менее 7% достигли 44,3% пациентов в группе алоглиптина в дозе 12,5 мг (p < 0,05) и 47,4% пациентов в группе алоглиптина в дозе 25 мг (p < 0,001), в группе плацебо – только 23,3% больных, менее 6,5% – 17,3, 20,6, 10,9% пациентов соответственно.

За время исследования данный показатель в группах достоверно снизился на 0,56, 0,59, 0,02% соответственно (p < 0,001). Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) изменился на -0,57, -0,59 (p < 0,001) и +0,63 ммоль/л соответственно.

Положительную динамику в отношении снижения уровня HbA1c по сравнению с исходным к 26-й неделе терапии алоглиптином продемонстрировали и результаты пяти исследований фазы III. В них алоглиптин в дозе 25 мг добавляли к другим сахароснижающим препаратам: метформину, глибенкламиду, пиоглитазону, инсулину и комбинации метформин + пиоглитазон⁹⁻¹³.

На фоне приема комбинации алоглиптина и метформина уровень HbA1c снизился на 0,6%, алоглиптина и глибенкламида –

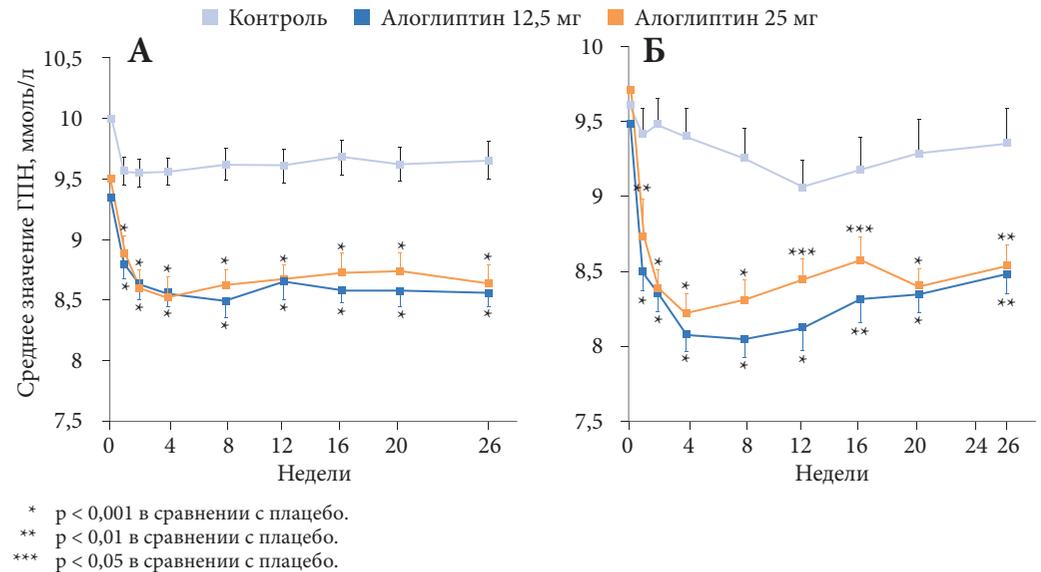
на 0,5%, алоглиптина и пиоглитазона – на 0,8%, алоглиптина и инсулина – на 0,7%, алоглиптина и комбинации метформин + пиоглитазон – на 0,9%.

Было также показано, что назначение алоглиптина с метформином (n = 527) или пиоглитазоном (n = 493) в течение 26 недель способствует быстрому и стойкому снижению уровня ГПН^{11,14} (рис. 2). Алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг продемонстрировал наименьший риск развития гипогликемии по сравнению с глипизидом – 2,1 и 0,7% против 10,5% соответственно¹⁵.

Представляют интерес и результаты двухлетней терапии комбинацией метформина с алоглиптином (в дозах 12,5 и 25 мг) или сульфонилмочевинной¹⁵.

Сравнительный анализ позволил авторам сделать следующие выводы:

- алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг показывает устойчивый сахароснижающий эффект у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема метформина;
- в сочетании с максимальными дозами метформина обе дозы алоглиптина обладают эффек-



* p < 0,001 в сравнении с плацебо.
** p < 0,01 в сравнении с плацебо.
*** p < 0,05 в сравнении с плацебо.

Примечание. В контрольной группе получали плацебо в комбинации с метформином и пиоглитазоном соответственно.
Рис. 2. Снижение ГПН на фоне приема алоглиптина с метформином (А) и алоглиптина с пиоглитазоном (Б)

⁸ DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.

⁹ Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.

¹⁰ Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 167–176.

¹¹ Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2361–2371.

¹² Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L. et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 12. P. 1145–1152.

¹³ Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 12. P. 1088–1096.

¹⁴ Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.

¹⁵ Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.



тивностью, сопоставимой с эффективностью глипизидом в дозе 15–20 мг/сут. Это означает, что к 104-й неделе терапии алоглиптин был не хуже глипизидом, при этом терапия алоглиптином в дозе 25 мг к 104-й неделе показала статистически значимое превосходство над глипизидом;

- обе дозы алоглиптина способствуют незначительному снижению массы тела (на фоне приема глипизидом она значительно увеличилась);
- алоглиптин показывает более низкую частоту эпизодов гипогликемии по сравнению с терапией глипизидом в дозе 5,2 мг (2,5 и 1,4% против 23,2% соответственно), случаев отмены препарата из-за спонтанно возникшей гипогликемии не зафиксировано;
- алоглиптин имеет одинаковую с глипизидом частоту крупных сердечно-сосудистых событий;
- терапия алоглиптином не увеличивает риск развития панкреатита.

«Низкая частота гипогликемии, отсутствие синдрома отмены при комбинации с другими сахароснижающими препаратами, нарушений фармакодинамики на фоне приема других лекарственных

средств дает право сказать, что этот препарат не нарушает функции почек», – констатировал докладчик. Это согласуется и с данными открытого исследования по оценке фармакокинетики алоглиптина и его переносимости у пациентов с различной степенью нарушения функции почек, которые показали, что алоглиптин хорошо переносится больными с любой степенью нарушения почек, включая пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН)¹⁶ (рис. 3).

Подтверждением того, что алоглиптин не повышает риск развития панкреатита, стали данные международного рандомизированного проспективного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EXAMINE¹⁷. В работе с участием 5380 пациентов с СД 2 типа, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации и продолжавших получать стандартную сахароснижающую терапию, прием алоглиптина (по сравнению с плацебо) в течение полутора лет не привел к увеличению риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы. Так, на фоне терапии алоглиптином наблюдалось развитие острого панкреатита в 0,4% случа-

ев (против 0,3%, $p = 0,50$), хронического панкреатита в 0,2% случаев (против 0,1%, $p = 1,00$). Развитие рака поджелудочной железы в группах не зафиксировано.

Не отмечено также повышение сердечно-сосудистых рисков в результате терапии алоглиптином. Совокупный анализ 11 объединенных исследований, включая пациентов, получавших препарат хотя бы один раз, показал, что в группе алоглиптина ($n = 4168$) по сравнению с группой плацебо ($n = 1860$) любые серьезные сердечно-сосудистые заболевания наблюдались в 13 (0,3%) случаях против 10 (0,5%) случаев (отношение рисков 0,64 при 97,5%-ном одностороннем доверительном интервале 0,1406). Зафиксировано 5 (0,1%) случаев сердечно-сосудистой смерти против 1 (0,1%) случая, 6 (0,1%) против 4 (0,2%) нефатальных инфарктов миокарда и 2 (0,1%) и 5 (0,3%) нефатальных инсультов¹⁸.

Далее профессор А.М. Мкртумян акцентировал внимание участников заседания на профилактике остеопоротических переломов у больных СД с помощью препарата Кальций-Д₃ Никомед, который рекомендован Российской ассоциацией по остеопорозу как препарат с эффективной комбинацией кальция и витамина D₃ для длительной профилактики и лечения остеопороза.

Согласно рекомендациям профилактический прием (два раза в год) препарата Кальций-Д₃ Никомед назначается при низком риске переломов, а постоянный – при остеопении и умеренном риске переломов. При высоком и очень высоком риске переломов Кальций-Д₃ Никомед следует применять в сочетании с патогенетической терапией.

Кальций регулирует нейромускульную трансмиссию, активи-



Рис. 3. Оценка фармакокинетики алоглиптина и его переносимости у пациентов с различной степенью нарушения функции почек

¹⁶ Karim A. Presented at 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Francisco. CA, 2008. Abstract 538-P.

¹⁷ William B., White M.D., Christopher P. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 1327–1335.

¹⁸ White W.B., Pratley R., Fleck P. et al. Cardiovascular safety of the dipetidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 7. P. 668–673.

НОВЫЙ

Випидия

АЛОГЛИПТИН

Высокая
кардио-
безопасность

Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Уникальный ингибитор ДПП-4, показавший высокую кардиологическую безопасность у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром¹

Уникальный ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля²

¹ White W.B. et al N. Engl. J. Med. 2013; 369:1327-1335. ² Del Prato S. et al Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013. Poster 66-LB.

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. МНН: Алоглиптин.
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформинем, тиазолидиндином или инсулином. Препарат Випидия может применяться независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата

Випидия с метформинем и тиазолидиндином. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинем и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; тяжёлая печёночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжёлая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических

данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (частое):** Головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, насморк. **Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по применению. С осторожностью:** Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинем и тиазолидиндином. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**
ООО «Тakeda Фармасьютикалс»- 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь, 2014



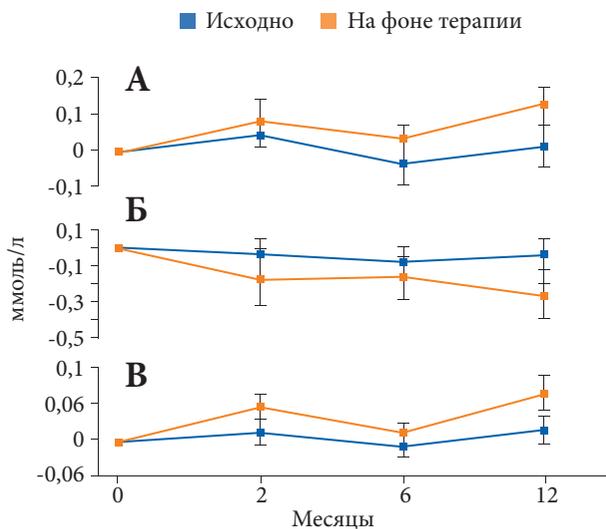


Рис. 4. Изменение уровня ЛПВП (А), ЛПНП (Б) и соотношения ЛПВП/ЛПНП (В) по сравнению с исходными значениями на фоне приема кальция

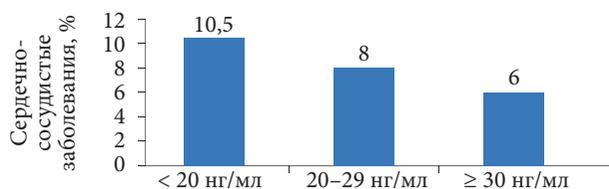


Рис. 5. Взаимосвязь уровня витамина D в крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний



* Эквивалентный риск. Пересечение с осью снижает достоверность данных.

Рис. 6. Изменение риска общей смертности при приеме комбинации кальция и витамина D₃ по сравнению с приемом витамина D₃

рует ряд факторов свертывания крови, принимает участие в экзо- и эндокринной секреции. Доказано, что прием кальция в дозе 1000 мг/сут в течение 12 месяцев приводит к снижению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 6% и повышению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 7% у пациенток в постменопаузе¹⁹ (рис. 4). Витамин D также играет важную роль в организме, его рецепторы присутствуют более чем в 30 органах и тканях. В одной из работ продемонстрирована взаимосвязь уровня витамина D в крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, чем выше уровень витамина, тем меньше указанный риск²⁰ (рис. 5). Доказано, что низкий уровень витамина D в сыворотке ассоциируется с увеличением инсулинорезистентности²¹, существует обратная зависимость между исходным уровнем витамина D и риском развития гипергликемии или инсулинорезистентности²², дефицит витамина приводит к снижению секреции инсулина бета-клетками²³. Именно поэто-

му добавки витамина D₃ должны быть частью комплексной терапии СД 2 типа.

В 2012 г. изучалось влияние кальция и витамина D₃ на риск общей смертности²⁴. Результаты работы показали, что таковой значимо ниже при проведении комбинированной терапии (кальций плюс витамин D₃), нежели при монотерапии витамином D₃ (рис. 6). Эффективность приема кальция и витамина D₃ в отношении указанного показателя была отмечена и у пациентов с остеопорозом²⁵. При этом оценка эффективности препарата Кальций-Д₃ Никомед Форте у пациенток в период менопаузы доказала, что на фоне приема препарата риск повторных падений снизился на 30%, падений, требующих вмешательства, – на 28%, а значит, уменьшился риск переломов²⁶. Таким образом, препарат Кальций-Д₃ Никомед, позволяющий восполнить дефицит кальция и витамина D в организме, способен улучшить прогнозы больных СД и остеопорозом.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что такие препараты, как высоко-селективный ингибитор ДПП-4 Випидия, позволяющий контролировать СД 2 типа и развитие его осложнений, и Кальций-Д₃ Никомед, снижающий риск остеопоротических переломов, способствуют решению проблемы остеопороза у больных СД 2 типа. ☼

¹⁹ Reid I.R., Mason B., Horne A. et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial // Am. J. Med. 2002. Vol. 112. № 5. P. 343–347.

²⁰ Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Atherosclerosis. 2009. Vol. 205. № 1. P. 255–260.

²¹ Scragg R., Sowers M., Bell C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 12. P. 2813–2818.

²² Forouhi N.G., Luan J., Cooper A. et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000 // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 10. P. 2619–2625.

²³ Gedik O., Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man // Diabetologia. 1986. Vol. 29. № 3. P. 142–145.

²⁴ Rejnmark L., Avanel A., Masud T. et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 8. P. 2670–2681.

²⁵ Mursu J., Robien K., Harnack L.J. et al. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study // Arch. Intern. Med. 2011. Vol. 171. № 18. P. 1625–1633.

²⁶ Kärkkäinen M.K., Tuppurainen M., Salovaara K. et al. Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65–71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS) // Maturitas. 2010. Vol. 65. P. 359–365.

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. С 2010 года выходит журнал «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

Вессел Дуэ Ф

сулодексид

ВОЗРОЖДЕНИЕ СОСУДОВ



Вессел Дуэ Ф замедляет прогрессирование диабетической нефропатии*



П N012490/01, П N012490/02

РЕКЛАМА

*A. Achour One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy J Nephrol 2005; 18:568-574

Инструкция по применению

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (сулодексид). Регистрационные удостоверения П N012490/01 и П N012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтное средство прямого действия. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, капсулы. Каждая ампула (2 мл) содержит: Сулодексид 600 ЛЕ (липопротеинлипазная единица). Каждая капсула для приема внутрь содержит: Сулодексид 250 ЛЕ. **Показания к применению:** ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флеботатии, тромбозы глубоких вен; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарининдуцированной тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет ее. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения сулодексида с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. **Противопоказания:** гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). **Способ применения и дозы.** Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения болюсно или капельно, предварительно растворенного в 150-200 мл физиологического раствора, в течение 15-20 дней. Затем в течение 30-40 дней препарат назначают внутрь по 1 капсуле 2 раза в день между приемами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента, по усмотрению врача режим дозирования может быть изменен. **Побочное действие:** тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кожная сыпь различной локализации, боль, жжение, гематома в месте инъекции. Симптомы передозировки - кровоточивость или кровотечение. Значимого взаимодействия препарата Вессел Дуэ Ф с другими лекарственными препаратами не установлено. При применении сулодексида не рекомендуется одновременно использовать препараты, влияющие на систему гемостаза, в качестве антикоагулянтов (прямых и непрямых) и антиагрегантов. При применении препарата необходим контроль коагулограммы. В начале и конце лечения целесообразно определить активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, время кровотечения и время свертывания. Препарат увеличивает показатель активированного частичного тромбопластинового времени приблизительно в полтора раза. На способность вождения автомобиля и управления механизмами препарат не влияет. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфа Вассерманн». Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ALFA WASSERMANN