

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

№ 3  
май 2010

Диабетическая полинейропатия

Алгоритм терапии ожирения

Неалкогольная жировая болезнь печени

Тема номера:

**ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

# КАЖДЫЙ ДЕНЬ – ЭТО ВАШ ДЕНЬ!



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

**НИЖЕ 7%**

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

RU01A.09.09.11

**8-800-200-65-70**  
звонки из всех городов России – бесплатно

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

**sanofi aventis**  
Главное – здоровье

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Эндокринологический научный центр  
Российская ассоциация эндокринологов

23-26 мая 2010 г.

Здание Российской академии наук,  
Москва, Ленинский проспект, 32А

# V ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

1. Эпидемиология, регистр сахарного диабета.
2. Генетика, иммуногенетика сахарного диабета и его поздних осложнений.
3. Методы лечения и профилактики сахарного диабета и его осложнений:
  - инсулинотерапия;
  - пероральные сахароснижающие средства;
  - диетотерапия;
  - диабетическая ретинопатия;
  - нейропатия;
  - диабетическая нефропатия;
  - сахарный диабет и патология сердечно-сосудистой системы;
  - диабетическая стопа;
  - обучение больных сахарным диабетом;
  - сахарный диабет у детей и подростков;
  - сахарный диабет в пожилом возрасте;
  - сахарный диабет и беременность;
  - ожирение и сахарный диабет.
4. Инновации в диагностике, лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений.

## РЕГИСТРАЦИЯ:

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронному адресу [post@endocrincentr.ru](mailto:post@endocrincentr.ru) или факсу (499)126-33-06.

## КОНТАКТЫ

117036 г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11. ФГУ «Эндокринологический научный центр»,  
Научно-организационный отдел.

Контактные телефоны Оргкомитета: (499)129-01-24, (499)126-33-06, (499)124-62-03

Вся информация о Конгрессе размещена на официальном сайте

ФГУ «Эндокринологический научный центр» [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru) в разделе «Конгрессы и симпозиумы».

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



### Здравоохранение сегодня

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

### Фармакоэкономика

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

### Доказательная медицина

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

### Непрерывное образование

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

### Форум

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

### Компании и их продукция

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

### Основные рубрики журнала ЭФ

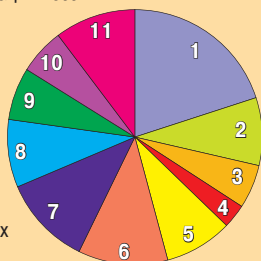
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

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

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

### Структура распространения журнала

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



### Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

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



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

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

№3 май 2010

## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционный совет

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

### Редакция журнала

шеф-редактор **Е. Стойнова**  
(e-mail: stoinova@mail.ru)  
выпускающие редакторы **В. Павлова**,  
**Я. Соловьева**  
ответственный секретарь редакции **С. Лытнева**  
арт-директор **Д. Иллин**  
дизайнер **Г. Шингарев**  
корректор **Г. Альперина**  
набор **Е. Виноградова**  
подписка и распространение **Т. Кудрешова**  
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

### Контактная информация

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

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается  
только с письменного разрешения редакции  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Медицинские новости **4**

### тема номера: терапия сахарного диабета

**А.М. Мкртумян, С.В. Подачина**  
Хумалог – эффективный и безопасный регулятор прандиальной гликемии  
у разных популяций больных сахарным диабетом **6**

**А.Н. Оранская**  
Инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа: возможности и преимущества  
двухфазных инсулиновых аналогов **14**

### диабетическая полинейропатия

**О.Ю. Аникеева, Е.Н. Смирнова**  
Диагностика и лечение доклинической стадии диабетической полинейропатии **20**

### гликемический контроль

**Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Е.В. Гончарова**  
Роль постпрандиальной гликемии и самоконтроля у пациентов  
с сахарным диабетом 2 типа **26**

### лечение ожирения

**В.Н. Шишкова**  
Алгоритм терапии ожирения в практике терапевта и кардиолога **30**

### клиническая эффективность

**Е.В. Бирюкова**  
Неалкогольная жировая болезнь печени: современные возможности лечения **34**

### форум (конференции, выставки, семинары)

Образовательный проект «Здоровье» в Самаре **40**

### опыт регионов

«Наиболее перспективная профилактика эндокринной патологии –  
финансирование программ диспансеризации населения»  
Интервью с главным эндокринологом Тверской области **О.А. Васютковой** **42**

## Разрабатываются новые подходы к клеточной терапии диабета

**И**звестно, что стволовые клетки костного мозга CD34(+) могут дифференцироваться в эндокринные клетки поджелудочной железы. Группа американских ученых из University of Nevada-Reno исследовала возможность CD34(+)-клеток, полученных из человеческих эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), дифференцироваться в бета-клетки *in vivo*.

Человеческие CD34(+) клетки (около 23500) трансплантировали внутриматочно эмбрионам овец экспериментальной группы, в контрольной группе трансплантировали несортированную культуру клеток. Инъекции стволовых клеток выполняли на том сроке, когда иммунная система эмбриона еще не сформировалась, таким образом, ягненок приобретал толерантность к человеческим антигенам, которая сохранялась и у взрослых овец.

Клетки человеческого происхождения обнаруживались во всех тканях овец в течение 5 лет. В случае, когда овцам пренатально трансплантировали очищенную популяцию CD34(+) клеток, обнаруживались доказательства актив-

ной деятельности развившихся из них бета-клеток – в поджелудочной железе овец были обнаружены человеческая ДНК и инсулиновая мРНК. Этого не наблюдалось в контрольной группе (трансплантировали смешанную популяцию стволовых клеток). Спустя 55 месяцев после трансплантации в сыворотке крови овец экспериментальной группы выявлялась средняя концентрация человеческого С-пептида 1,51 нг/мл. Ни у одного животного не было обнаружено формирования тератом, что говорит о безопасности трансплантации CD34(+) клеток.

Таким образом, результаты эксперимента говорят о долговременной эндокринной активности *in vivo* клеток, дифференцировавшихся из CD34(+) клеток, полученных из человеческих ЭСК. Предложенный метод может найти применение в регенеративной медицине для индукции иммунологической толерантности и создания химеризма костного мозга при клеточной терапии диабета.

Источник: [www.stemcells.ru](http://www.stemcells.ru)

## Существенное временное изменение уровня половых гормонов не влияет на когнитивную функцию у мужчин

**В** двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании выявлено, что существенное временное изменение уровня половых гормонов не влияет на когнитивную функцию у мужчин. Участниками исследования стали здоровые пожилые (60-80 лет) и молодые (25-25 лет) мужчины. Была произведена рандомизация в 4 группы: I группа – с поддержанием эугонадных (нормальных) уровней тестостерона (Т) и эстрадиола (Э) (агонист ГнРг плюс гел с Т); II – с блокадой конверсии Т в Э (агонист ГнРг плюс ингибитор ароматазы); III – индуцированный гипогонадизм (агонист ГнРг); IV – плацебо. Конечные показатели эффективности – оценка исполнительной функции, памяти и пространственного мышления до и после лечения. Вопреки ожиданиям, гормонотерапия не повлияла на когнитивную функцию ( $p > 0,10$ ). Уровень свободного Т был положительно ассоциирован с пространственным мышлением у мужчин пожилого возраста после лечения и поправки на возраст и уровень Э или после исключения из анализа мужчин с гипогонадизмом ( $p = 0,02$ ). Уровень Э имел отрицательную ассоциацию с функцией рабочей памяти с аналогичными поправками ( $p = 0,01$ ). Уровень половых гормонов может обладать нейропротективным действием в процессе старения, однако он не является модулятором нормальной повседневной когнитивной функции.

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

## Андрогенная алопеция – самая частая причина облысения у подростков

**С**ообщают исследователи из Школы Медицины Нью-Йоркского Университета. Андрогенная алопеция была вторым по частоте встречаемости диагнозом у 438 педиатрических пациентов, оцененных в отношении потери волос, и самой распространенной причиной потери волос у подростков (52/123, 42%).

В самом общем случае у мальчиков отмечалось облысение на макушке, с различными степенями битемпорального облысения, но у одной трети мальчиков было диффузное облысение или заметное облысение в короне, более совместимое с женским паттерном, характерным для девочек.

Четыре из 6 девочек, получивших лечение раствором миноксидила, отметили стабилизацию в потере волос с продолжительностью использования 1 год. Две девочки прекратили использование, одна из-за отсутствия эффективности (5 месяцев), и другая из-за головных болей и тошноты (3 недели).

Восемнадцать из 23 мальчиков, пролеченных раствором миноксидила, сообщили о стабилизации в потере волос, и 6 мальчиков, пролеченных финастеридом, сообщили об увеличении плотности волос без прогрессирования потери волос.

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

## При диабете 1 типа распространена длительная ночная гипогликемия

**Э**то исследование показывает ценность непрерывного мониторинга уровней глюкозы в идентификации гипогликемии, которая происходит ночью в течение длительных промежутков времени, в то время как пациент с диабетом 1 типа спит», – утверждает доктор Рой В. Бек. Серьезная длительная гипогликемия может привести к приступам и коме, добавил он.

Доктор Бек (Jaeb Center for Health Research, Tampa, Florida) и коллеги изучили 176 детей и взрослых в возрасте 8-72 лет с диабетом 1 типа. Исследователи имели данные по непрерывному мониторингу уровней глюкозы, данные мониторингования в течение 36467 ночей (с минимумом 4 часов контроля за ночь). Ученые определили продленную гипогликемию как по крайней мере

две последовательные регистрации не выше чем 60 мг/дл в пределах 20-минутного периода. Эти события имели место в среднем в течение 8,5% ночей, обнаружили авторы. Срединный процент ночей с длительной гипогликемией на одного пациента составлял 7,4% (или дважды в месяц). Только у 3 пациентов не было никаких гипогликемических ночей. В 23% гипогликемических ночей эти события продлились в течение, по крайней мере, 2 часов.

«Идентификация пациентов, у которых часто бывает ночная гипогликемия, важна для дозирования инсулина и перекусов в ночное время, которые должны быть подобраны таким образом, чтобы попытаться предотвратить возникновение ночной гипогликемии», – закончил доктор Бек.

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

## Уровни ЛГ, тестостерона и эстрадиола при проведении заместительной терапии тестостероном

**О**публиковано очередное доказательство роли изменений в регуляции механизма обратной связи в возникновении возрастного гипогонадизма.

Данные предыдущих исследований предполагают, что механизм контроля обратной связи гонадо-гипофизарно-гипоталамической оси (сигнал от тестикул к ГнРГ-секреции) может изменяться с возрастом и, таким образом, вносить вклад в развитие гипогонадизма в пожилом возрасте.

С целью исследования данной теории были проанализированы результаты обследования 35 мужчин с первичным гипогонадизмом, участвующих в открытом мультицентровом исследовании с применением заместительной терапии тестостероном (Т). До лечения и спустя 2 недели приема 2% геля с тестостероном измерялись уровни ЛГ, СССГ, общего и свободного Т и эстрадиола (Э) в крови. В конце 2-й недели оценивались фармакокинетические профили Т и Э.

Возраст оказался мощным предиктором подавления ЛГ в процессе терапии Т ( $r = -0,46$ ); причем этот эффект не может быть объяснен наличием ожирения, уровнем СССГ или более высокими уровнями общего или несвязанного с СССГ Т или Э в процессе лечения. Фактически, и уровень ЛГ, и уровень не связанного с СССГ Т были ниже у мужчин более пожилого возраста, получающих терапию Т. Также наиболее мощная ассоциация отмечалась между процентом снижения ЛГ и концентрацией не связанного с СССГ Э ( $r = -0,39$ ). Эти данные подтверждают, что подавление секреции ЛГ в процессе терапии Т более выражено с возрастом, что согласуется с гипотезой о том, что возрастной гипогонадизм развивается в связи с изменениями в гонадотропной регуляции механизма обратной связи. Эти результаты также позволяют предположить, что сигналы от Э-рецептора также могут участвовать в обеспечении данного эффекта.

Источник: *Abbottgrowth.ru*

## Генетическая связь между низким весом при рождении и диабетом 2 типа

**О**бнаружена генетическая связь между низким весом при рождении и диабетом 2 типа, сообщают британские исследователи в журнале «Nature Genetics». «Наше исследование показало, что гены – часть причины, почему младенцы, родившиеся с более низким весом, имеют более высокий риск развития диабета 2 типа 50 или 60 лет спустя», – прокомментировала Рейчел Фрити (Peninsula Medical School, Exeter, UK). «Для нас теперь важно установить, какая часть ассоциации опосредована генами, и какая – окружающей средой, что позволит продумать меры по предотвращению заболевания». Авторы выполнили мета-анализ шести исследований ассоциации всего генома, включившие в общей сложности 10623 европейцев из когорт беременности/рождения, чтобы оценить генетические варианты, которые могли бы ассоциироваться с весом при рождении. Ученые обнаружили две сильные сигнальные ассоциации, которые затем наблюдались в 13 репликационных исследованиях, включивших 27591 человек. Единичный нуклеотидный полиморфизм (SNP) rs900400, расположенный около генов LEKR1 и CCNL1, и rs9883204, расположенный в гене ADCY5, настоятельно ассоциировались с весом при рождении. Авторы обнаружили, что люди, у которых было два различных аллеля для двух SNPs, были в среднем на 113 г легче при рождении, чем субъекты с одним или без различных аллелей (24%).

Исследователи говорят, что данное сокращение веса при рождении ассоциируется с матерью, выкуривающей 4-5 сигарет в день при последней беременности.

Источник: *Abbottgrowth.ru*

## Цитрусовые помогут победить метаболический синдром

**С**огласно открытию специалистов Университета Западного Онтарио, биоактивные молекулы флавоноида нарингенина эффективно способны бороться с метаболическими расстройствами. В лабораторных условиях ученые кормили мышей продуктами с высоким содержанием жира, чтобы вызвать симптомы метаболического синдрома. Затем грызунам давали нарингенин. После анализа было доказано, что вещество скорректировало уровни триглицеридов и холестерина, препятствовало сопротивлению инсулина и полностью нормализовало метаболизм глюкозы. Кроме того, нарингенин привел к генетическому перепрограммированию работы печени, чтобы орган сжигал ненужный жир, а не хранил его. Положительные эффекты сохранялись независимо от потребления калорий, а это означает, что мыши не сидели на диете и продолжали есть то же количество жирной пищи. Нарингенин не вызывал подавления или снижения аппетита, как другие вещества, применяемые против последствий нарушений метаболизма. Канадские врачи полагают, что с помощью активного компонента, найденного в цитрусовых, удастся вылечить не только ожирение, но главным образом метаболические проблемы, которые в свою очередь ответственны за серьезные хронические диагнозы, такие как диабет и сердечные болезни.

Источник: *Ami-tass.ru*

## Чрезмерная озабоченность родителей ухудшает состояние детей с инсулинозависимым СД

**В** исследовании, проведенном сотрудниками Бергенского университетского колледжа, приняли участие 200 родителей 115 детей в возрасте от 1 до 15 лет с сахарным диабетом 1 типа. Как выяснилось, у детей, родители которых демонстрировали высокий уровень эмоционального напряжения, чаще наблюдается повышенное содержание глюкозы в крови, что свидетельствует о недостаточном контроле заболевания.

Как выяснили ученые, такая зависимость связана со страхом родителей вызвать у ребенка гипогликемию – опасное для жизни снижение уровня глюкозы в крови, возникающее при передозировке инсулина. При соблюдении прописанных врачом режима назначения и дозировки препарата, а также минимальном наблюдении за ребенком после инъекции (признаки гипогликемии при передози-

ровке наблюдаются быстро) опасность этого осложнения невелика.

В то же время недостаточное снижение уровня глюкозы ускоряет диабетическое поражение сосудов, чревато инсультом, почечной недостаточностью, слепотой, гангреной конечностей и другими тяжелыми осложнениями диабета.

Страх вызвать у ребенка гипогликемию приводит к тому, что чрезмерно мнительные родители самовольно снижают дозу препарата, ухудшая состояние и прогноз больных детей, обнаружили исследователи. По их данным, женщины недодают детям инсулин чаще, чем мужчины.

На основании полученных результатов руководитель исследования Анне Хаугстведт заявила о необходимости обеспечить родителям детей с диабетом доступ к профильной психологической помощи.

Источник: *Medportal.ru*

# Хумалог – эффективный и безопасный регулятор прандиальной гликемии у разных популяций больных сахарным диабетом

А.М. МКРТУМЯН,  
С.В. ПОДАЧИНА  
МГМСУ

*Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи. Распространенность сахарного диабета (СД) сегодня достигла масштабов эпидемии во многих индустриально развитых странах. Очевиден и тот факт, что масштабы эпидемии неуклонно будут расти. В этом случае СД, а точнее, его поздние осложнения будут представлять основную угрозу состоянию здоровья населения планеты.*

**К** 2025 году прогнозируется рост числа больных до 380 млн человек, а это каждый 14-й взрослый человек. Смерть по причине СД и его осложнений происходит каждые 10 секунд. Диабет уносит около 4 млн жизней в год и считается четвертой из наиболее частых причин смерти в индустриально развитых странах. Около 6 млн человек в мире болеют СД 1 типа. Значительная часть больных СД 2 типа не знают о том, что они больны; диагноз обычно ставится тогда, когда в организме больного уже развились необратимые изменения.

В России СД и его осложнения занимают третье место по уровню смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Россия, наряду с Индией, Китаем, США и Германией, входит в пятерку стран с наибольшей забо-

леваемостью СД. Диагностика СД 2 типа в России – одна из самых низких в мире: 3/4 людей с СД (более 8 млн человек) не подозревают о наличии у них данного заболевания.

СД болеют люди трудоспособного возраста. При этом рост заболеваемости связан с избыточной массой тела. Стремительно увеличивается доля населения с метаболическим синдромом, который предшествует развитию диабета и возникает на фоне ожирения, неумеренного употребления высококалорийной пищи и малоподвижного образа жизни. Более того, в конце XX в. выявились процессы, которые не наблюдались в течение всей истории медицины – СД 2 типа стали заболеть дети. По данным Международной диабетической федерации, ежедневно им заболевают около 200 детей, что связано с ожирением, переизбытком и гиподинамией, при этом средняя продолжительность жизни детей, страдающих СД, не превышает 28,3 года от начала заболевания.

В настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль СД может свести до минимума или предотвратить многие из связанных с ним осложнений. В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что снижение веса, улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить частоту встречаемости макроангиопатических осложнений у пациентов с СД 1 или 2 типа.

До недавнего времени доминирующий фокус терапии заключался

в снижении уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) с особым акцентом на показатели гликемии натощак. Однако несмотря на то, что контроль гликемии натощак необходим, обычно его недостаточно. В настоящее время получено достаточное количество данных, которые показывают, что снижение показателей постпрандиальной (после еды) глюкозы плазмы не менее важно для достижения целевых показателей HbA1c (1, 2).

На сегодня вылечить СД невозможно, но им можно хорошо управлять и позволить пациентам жить полноценной жизнью. Принципиально важным моментом являются объективные цифровые критерии компенсации СД – значения «гликемической триады» (HbA1c, глюкоза плазмы натощак и постпрандиальная гликемия), которые напрямую зависят от выбора медикаментозной терапии и образа жизни.

Уровень ГПН (глюкоза плазмы натощак) может колебаться при погрешностях терапии – таких, как повышенная вариабельность действия базальных препаратов инсулина. В нормальных физиологических условиях уровень ГПН определяется продукцией глюкозы клетками печени и контролируется эндогенной выработкой инсулина. Пациентам с СД, когда секреция инсулина снижена относительно имеющегося уровня гликемии в организме, необходима соответствующая терапия, которая должна интенсифицироваться по мере прогрессирования заболевания.

Данные исследования UKPDS показали, что поддержание целевого



уровня ГПН может снизить уровень HbA1c и риск развития осложнений диабета, таких как ретинопатия и нефропатия. При неудовлетворительном контроле СД снижение уровня ГПН обеспечит максимально быстрое улучшение, так как этот параметр вносит наибольший вклад в формирование уровня HbA1c.

Можно ли целенаправленно контролировать уровень ГПН? Исследования с участием пациентов с СД 2 типа показали, что титрация доз базального инсулина или двухфазного инсулинового аналога (в комбинации с ПССП) с учетом рекомендованных целевых значений ГПН (например, < 6,0 ммоль/л) может обеспечить снижение уровня ГПН до < 7 ммоль/л и HbA1c < 7% в течение 6 месяцев. Уровень ГПН можно эффективно контролировать, применяя новые базальные и двухфазные инсулиновые аналоги.

В исследовании Kumamoto использовался режим многократных инъекций инсулина для контроля как гликемии натощак, так и постпрандиального уровня гликемии у пациентов с СД 2 типа. В результате было выявлено, что при уровне гликемии натощак < 6,1 ммоль/л и уровне гликемии через 2 часа после приема пищи < 10 ммоль/л снижается развитие осложнений СД (ретинопатии и нефропатии). Таким образом, предполагается, что необходим контроль двух параметров: снижение постпрандиальной гликемии и снижение гликемии натощак для предупреждения развития осложнений.

В последние годы ряд исследований продемонстрировал роль постпрандиальной гипергликемии в развитии и прогрессировании сосудистой патологии. Было показано, что постпрандиальное повышение гликемии так же, а может быть, и более серьезно влияет на риск развития осложнений СД, чем гипергликемия натощак. Не секрет, что как среди пациентов, так и среди врачей существует определенный стереотип в отношении контроля только гликемии натощак, в то время как длительность постпрандиального состояния по времени значительно превышает длительность состояния натощак.

Реально состояние натощак наступает после периода завершившегося всасывания или постабсорбционного цикла, длительность которого составляет около 6 ч от момента последнего приема пищи. С учетом как минимум трехразового питания у лиц без нарушения углеводного обмена при 4-часовой длительности каждого постпрандиального периода общая продолжительность постпрандиальной фазы составляет по меньшей мере 12 ч. Оставшиеся 12 ч распределяются между постабсорбционным периодом и фазой натощак. Принимая во внимание, что продолжительность каждого постабсорбционного периода составляет 6 ч, имеет место перекрывание постпрандиального и постабсорбционного периодов в дневное время суток, а на фазу натощак с учетом последнего приема пищи в 19:00 остается около 4 ч. У больного СД 2 типа постпрандиальное повышение гликемии значительно более выражено, больше по продолжительности и отличается большей вариабельностью по сравнению со здоровыми лицами. Таким образом, для контроля диабета определение и нормализация показателей гликемии после еды имеет такое же большое значение, как измерение сахара крови натощак.

***Постпрандиальная гликемия означает уровень глюкозы крови через 2 ч после начала приема пищи.***

Доказано, что постпрандиальная гипергликемия (ППГ), а не гликемия натощак непосредственно влияет на развитие атеросклероза, инфаркта миокарда и смертность (3, 4). В связи с этим постпрандиальный уровень глюкозы, отражающий состояние метаболического контроля, включен в качестве важного показателя в международные рекомендации по лечению диабета.

Столь серьезное внимание, уделяемое этому вопросу, не случайно и продиктовано тем, что человек не в состоянии натощак, а после приема пищи проводит большую часть своей активной жизни. У здоровых людей уровень гликемии ограничивается пиковым значением < 7,7 ммоль/л через 1-1,5 ч после приема

пищи, однако средняя концентрация глюкозы редко превышает 5,5 ммоль/л на период более 30 мин. после еды. Уже через 3 ч после еды гликемия достигает препрандиального уровня, несмотря на процессы абсорбции, продолжающиеся еще в течение 5-6 ч после приема пищи.

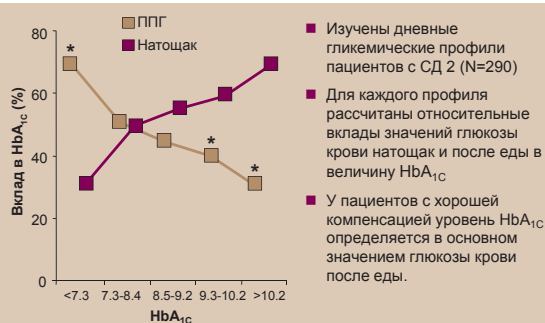
Очевидна важность ограничения резких колебаний концентрации глюкозы для предотвращения нефизиологических гипергликемических пиков после еды у больных СД. Кроме того, между ППГ и концентрацией глюкозы натощак и до приема пищи существует четкая связь: невозможность справиться с ППГ-пиками приводит к повышению уровня гликемии в течение дня (5).

У лиц с нормальной толерантностью к глюкозе уровень глюкозы в плазме обычно не превышает 7,8 ммоль/л (140 мг%) в качестве ответной реакции на прием пищи и обычно возвращается к показателям, имевшимся до приема пищи, в течение 2-3 ч. По определению ВОЗ, нормальной считается толерантность к глюкозе при уровне глюкозы плазмы < 7,8 ммоль/л (140 мг%) через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы в рамках проведения перорального теста толерантности к глюкозе. Постпрандиальная гипергликемией считается показатель глюкозы в плазме > 7,8 ммоль/л (140 мг%) через 2 ч после начала приема пищи.

ППГ является независимым фактором риска развития макроангиопатических осложнений. Также с высокой степенью доказательности можно утверждать, что ППГ ассоциируется с повышенным риском ретинопатии, с утолщением intima-media сонных артерий, со снижением миокардиального кровотока, с увеличением риска развития рака, с нарушением когнитивной функции у лиц пожилого возраста, а также приводит к развитию оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции (6).

Таким образом, постпрандиальная гликемия вызывает серьезные осложнения и ее необходимо контролировать. Многочисленные исследования доказали, что применение препаратов, снижающих постпрандиальный уровень глюко-





**Рисунок 1. Роль относительных вкладов величин ППГ и глюкозы крови натощак в значение HbA<sub>1c</sub>**

зы плазмы, способствует и снижению частоты развития сосудистых осложнений. Терапия, направленная на снижение показателей как гликемии натощак (ГКН), так и постпрандиальной гликемии, является стратегически важной для достижения оптимального гликемического контроля через призму профилактики диабетических осложнений. Становится ясно, что внедрение в практику стратегии, направленной на нормализацию показателей постпрандиальной гликемии, абсолютно необходимо.

ППГ является широко распространенным явлением среди лиц с СД 1 и 2 типа и может отмечаться, даже если средние показатели метаболического контроля представляются адекватными при оценке по уровню HbA<sub>1c</sub>.

Накапливается все больше научных данных о патофизиологиче-

ских последствиях ППГ, вносящих серьезный вклад в риск развития и прогрессирования атеросклероза. Острая ППГ вызывает активацию свертывающей системы крови, функции тромбоцитов, повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (8, 9). В условиях персистирующей гипергликемии формируются количественные и качественные изменения липидного профиля атерогенного характера. Другие последствия ППГ – увеличение образования протеинкиназы C, активирующей выработку сосудосуживающих факторов, снижение биологической активности NO, клеточный оксидативный стресс, активация NF-κB рецепторов и как следствие – развитие эндотелиальной дисфункции и атерогенеза (1). Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиоцитами, что ведет к утолщению основной мембраны, увеличивает синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина с увеличением активности ферментов, вовлеченных в синтез коллагена (2).

В исследовании, проведенном в 2003 г. Monnier с коллегами (10), проанализировали дневной гликемический профиль 290 пациентов с СД 2 типа, не принимающих инсулин и акарбозу, посредством вычисления площади под кривой (AUC). Предметом исследования являлись образцы венозной крови, полученные в 8:00 перед завтраком (глюкоза крови натощак), 11:00,

14:00 (через 2 ч после ланча) и в 17:00.

С использованием полученных 4 значений был построен график зависимости концентрации глюкозы крови от времени (профиль гликемический), при этом за нулевой (базовый) уровень принималось значение глюкозы крови 6,1 ммоль/л (110 мг/дл). Площадь под полученной кривой и над базовой линией (AUC<sub>2</sub>) отражает суммарный вклад от уровня глюкозы крови натощак и после еды в течение дня. Используя построенный график, были рассчитаны еще две площади: площадь под кривой, ограниченная снизу уровнем глюкозы крови натощак (AUC<sub>1</sub>), определяет вклад концентрации глюкозы после еды, оставшаяся часть общей площади (AUC<sub>2</sub> – AUC<sub>1</sub>) рассматривается как вклад, определяемый концентрацией глюкозы крови натощак.

Полученные данные были разбиты на 5 групп (в зависимости от исходного значения HbA<sub>1c</sub>). Линии на графике показывают относительные вклады значений глюкозы крови натощак и после еды в величину HbA<sub>1c</sub>. Относительный вклад уровня глюкозы крови после еды в величину HbA<sub>1c</sub> уменьшается с ростом значения HbA<sub>1c</sub>. И наоборот, вклад концентрации глюкозы крови натощак в общую величину HbA<sub>1c</sub> увеличивается с ростом значения HbA<sub>1c</sub> (рисунок 1).

Авторы пришли к выводу, что уровень глюкозы крови после еды играет основную роль у пациентов с малой или средней гипергликемией. Даже для самых высоких из изученных величин HbA<sub>1c</sub> уровень глюкозы после еды составляет 1/4 часть от полной дневной гипергликемии.

Доказано, что относительный вклад уровня глюкозы плазмы после еды в средние показатели гликемии увеличивается по мере снижения уровня HbA<sub>1c</sub>. Monnier и коллеги показали, что у пациентов с уровнями HbA<sub>1c</sub> < 7,3% вклад постпрандиальной гликемии в уровень HbA<sub>1c</sub> составлял около 70%, когда же уровни HbA<sub>1c</sub> были выше 9,3%, вклад постпрандиальной гликемии составлял около 40%.

Ниже представлены основания

**С 1999 года инсулин лизпро (Хумалог) применяется для лечения больных сахарным диабетом детей. Основными показателями эффективности и безопасности применения Хумалога в сравнении с инсулином короткого действия являлись: общий контроль гликемии, контроль постпрандиальной гликемии, частота гипогликемий, показатели HbA<sub>1c</sub>, иммуногенность. На основании клинических исследований показано, что Хумалог, по сравнению с простым человеческим инсулином, приводит к одинаковому или более низкому уровню постпищевой гликемии после завтрака и ужина и перед обедом, не вызывает различий в уровне HbA<sub>1c</sub>, не вызывает увеличения частоты эпизодов гипогликемии, может назначаться после приема пищи без потери контроля гликемии.**

выбора целевых значений 2-часовой ППГ на уровне 7,8 ммоль/л:

- лица без СД редко характеризуются повышением глюкозы крови через 1 ч после еды до 7,8 ммоль/л (140 мг/дл);
- доказано, что у лиц без СД уровень глюкозы крови поддерживается в очень строгом диапазоне, что доказывает важность постпрандиальных уровней гликемии;
- АДА расценивает уровень 2-часовой постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) как нарушенный (НТГ);
- АДА расценивает НТГ и повышение уровней гликемии в состоянии не натощак как фактор повышения риска развития осложнений;
- ППГ имеет мощную корреляцию с сердечно-сосудистыми заболеваниями и может быть независимым фактором риска развития макроскулярных заболеваний.

В исследовании DECODE (одном из самых крупных и продолжительных наблюдений) были использованы данные анализа 10 проспективных когортных исследований из различных стран Европы, включивших 15388 мужчин и 7126 женщин в возрасте от 30 до 89 лет. Сравнивались роль показателей гликемии натощак и 2-часовой постпрандиальной гликемии в качестве предикторов смертности. В результате были получены уникальные данные: независимы от уровня гликемии натощак (норма, нарушение уровня глюкозы натощак или выявление показателя, диагностического для СД) риск смертности был в среднем в 2 раза выше при постпрандиальной гипергликемии в рамках НТГ или СД. Итак, высокий уровень постпрандиальной гликемии является также важным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности (11).

Повышенный в 2 раза риск смертности при постпрандиальной гипергликемии – неоспоримый критерий важности контроля ППГ. В связи с этим особое значение приобретают сахароснижающие препараты, устраняющие постпрандиальную гипергликемию и восстанавливающие первую фазу секреции инсулина.

Механизм действия акарбозы

основан на ингибировании альфа-глюкозидаз, ферментов, расщепляющих полисахариды. Препарат оказывает свое действие только в кишечнике и препятствует повышению гликемии.

Производные D-фенилаланина взаимодействуют с рецепторами на  $\beta$ -клетках и стимулируют выброс инсулина для нормализации постпрандиальной гликемии. Восстановление первой фазы секреции  $\beta$ -клетками возлагается и на препараты – производные сульфонилмочевины, которые, также влияя на рецепторы на поверхности  $\beta$ -клеток, стимулируют выброс инсулина в условиях гипергликемии.

Инкретиномиметики и блокаторы ДПП-4 – современные лекарственные средства, влияющие на постпрандиальную гликемию через инкретиновый механизм. При безуспешности достижения удовлетворительных показателей гликемии и целевого уровня HbA1c, не превышающего 7,0%, рекомендована ранняя инсулинотерапия. А так как лечение СД должно включать воздействия, благоприятно влияющие на гипергликемию в постпрандиальном состоянии, то возникает необходимость назначения инсулинов короткого действия перед основными приемами пищи.

### **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Эра инсулинотерапии началась с прошлого столетия. Инсулин был открыт в начале 1920-х годов в Университете Торонто (Онтарио, Канада). За этот, можно сказать, небольшой срок был достигнут значительный прогресс в разработке препаратов инсулина. Основные направления этих разработок – получение препаратов с различным профилем действия, получение высокоочищенных инсулинов, применение рекомбинантной ДНК-технологии для производства препаратов инсулина и, наконец, появление инсулинов-аналогов, позволяющих более «похоже» имитировать физиологическую секрецию инсулина.

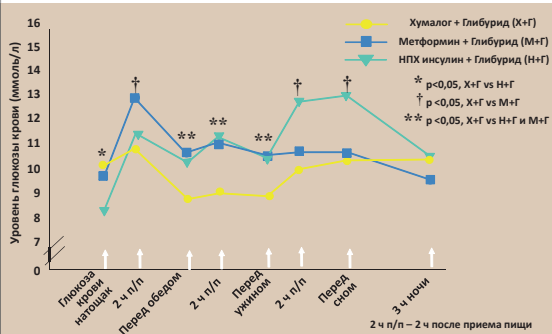
У людей, не страдающих СД, прием пищи приводит к быстрому повышению секреции эндогенного

инсулина, которая достигает пика через 1 ч после еды (12, 13). Уровни инсулина и глюкозы в плазме возвращаются к исходным значениям через 2 ч. Препараты инсулинов животного происхождения и рекомбинантные инсулины не позволяют воспроизвести аналогичные уровни инсулина в плазме крови, наблюдающиеся при нормальной физиологической реакции.

Целями лечения СД как 1 типа, так и 2 типа является отсутствие симптомов, хорошее качество жизни больных и минимальный риск развития осложнений за счет оптимального контроля СД. У большинства больных, которым необходима терапия инсулином, применяют комбинацию инсулина короткого действия (простого) и базального инсулина (промежуточного и длительного действия). Инсулин короткого действия обычно вводят до еды, чтобы обеспечить сывороточный уровень инсулина, достаточный для предупреждения выраженного подъема постпрандиальной гликемии. Однако при подкожной инъекции простого инсулина его концентрация в сыворотке достигает пика позднее (3-4 ч после инъекции) и остается повышенной дольше (длительность действия 7-8 ч), чем при нормальной секреции инсулина поджелудочной железой у людей, не болеющих СД (14). В связи с этим может наблюдаться относительная гиперинсулинемия, которая сохраняется в течение нескольких часов после еды и создает риск гипогликемических состояний, что заставляет больных есть в интервалах между основными приемами пищи. Одной из проблем, с которой сталкиваются больные и врачи, является повышенный риск гипогликемических состояний на фоне интенсифицированной инсулинотерапии.

Чтобы свести до минимума этот недостаток лечения, подкожные инъекции простого человеческого инсулина рекомендуется производить за 20-30 мин. до еды (15). Это создает определенные неудобства для некоторой группы больных, которые ведут активный образ жизни. Многие больные не соблюдают рекомендации и делают инъекции





**Рисунок 2. Лечение Хумалогом привело к более низкому постпрандиальному уровню гликемии**

удовлетворенности лечением и давал бы возможность быстрого снижения случайной гипергликемии. Для этого требовался инсулин, действие которого было бы быстрее и короче эффекта простого человеческого инсулина.

В человеческом инсулине аминокислоты пролин и лизин занимают положения 28 и 29 В-цепи соответственно. Путем замены их друг другом был получен инсулин с качественно новыми свойствами – инсулин лизпро (Хумалог), молекулы которого имеют меньшую способность к ассоциации, чем молекулы человеческого инсулина.

После подкожной инъекции Хумалога быстрее идет абсорбция инсулина из подкожно-жировой клетчатки, быстрее достигается максимальная концентрация инсулина в крови и он имеет более короткую продолжительность действия по сравнению с человеческим инсулином (16). Инсулин лизпро имеет более физиологический временной профиль действия, чем применяемый в настоящее время человеческий инсулин короткого действия, и является новым шагом к достижению совершенных форм лечения больных СД.

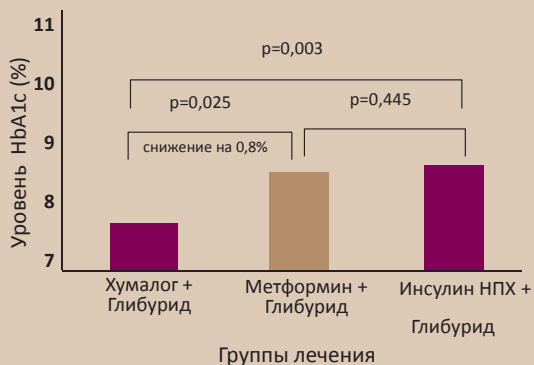
Доклинические исследования Хумалога показали, что он аналогичен человеческому инсулину в отношении связывания с инсулиновыми рецепторами и эта его способность превосходит человеческий инсулин примерно в 1,6 раза (17). Сравнительное исследование фармакокинетики и глюкодинамики инсулина лизпро и простого инсулина (в равных дозах) на здоровых добровольцах с использованием «клемп»-метода показало, что пик концентрации инсулина лизпро был выше и наблюдался по времени на 50% раньше, чем пик простого

инсулина. Результаты 8 международных клинических исследований у больных с ИЗСД и ИНСД показали, что инсулин лизпро по сравнению с простым человеческим инсулином улучшает контроль постпрандиальной гликемии (18). В этих исследованиях было выявлено значительное снижение общего числа эпизодов гипогликемий у больных с ИЗСД, получавших инсулин лизпро.

Контроль постпрандиальной гликемии значительно улучшился при введении инсулина лизпро в сравнении с простым человеческим инсулином, о чем свидетельствовал постпрандиальный рост глюкозы плазмы. Улучшение наблюдалось в течение 2 ч после еды и при применении всех схем инсулинотерапии: интенсифицированная схема или инъекции инсулина лизпро 2 раза в день в комбинации с базальным инсулином один или два раза в день.

В перекрестном исследовании (19) у 1008 больных число эпизодов гипогликемий (с явной клинической симптоматикой и бессимптомных) достоверно снизилось при введении инсулина лизпро по сравнению с числом гипогликемий на фоне введения простого человеческого инсулина. В других исследованиях (20) частота эпизодов гипогликемии между группами сравнения достоверно не отличалась. У всех больных как с ИЗСД, так и с ИНСД частота и характер побочных эффектов инсулина лизпро и простого человеческого инсулина достоверно не отличались.

При изучении безопасности препарата во всех исследованиях определяли антитела 4 типов: специфические антитела к инсулину лизпро, специфические антитела к простому человеческому инсулину, перекрестные антитела (связывающие и инсулин лизпро, и простой человеческий инсулин) и антитела к ECP (антитела к полипептидам *Escherichia coli*). Результаты анализа антител к инсулину были получены в 6 регистрационных исследованиях у больных с ИЗСД и ИНСД, которые прежде получали инсулинотерапию (18). Ни в одном из исследований частота обнаружения повышенных титров антител к инсулину лизпро



**Рисунок 3. Снижение постпрандиальной гликемии приводит к снижению уровня HbA1c при использовании Хумалога при сахарном диабете 2 типа**

значительно ближе к приему пищи, что может усилить эффект неидеального профиля действия простого инсулина.

Производителями инсулинов была поставлена задача создания препарата инсулина, который бы позволил как можно лучше имитировать физиологическую постпрандиальную секрецию инсулина и, следовательно, оказывал бы потенциально благоприятное влияние на контроль гликемии, частоту эпизодов гипогликемии, чувство

**Хумалог, применяемый при беременности, не проникает через плаценту; не влияет на частоту врожденных пороков развития; может снижать постпрандиальную гликемию и уровень HbA1c; не влияет на гестационный возраст при рождении; не увеличивает массу тела новорожденных. Опубликованные описания клинических случаев и клинических исследований подтверждают безопасность и эффективность Хумалога у беременных.**

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

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

- Улучшает контроль гликемии при интенсификации инсулинотерапии у пациентов получающих продленный аналог или человеческий инсулин средней продолжительности действия<sup>1,2</sup>
- Эффективнее обеспечивает прандиальный контроль по сравнению с терапией продленными аналогами или человеческими инсулинами средней продолжительности действия<sup>1-4</sup>
- Удобство введения до или после еды<sup>5</sup>



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

- Легко обучить
- Легко научиться
- Легко пользоваться

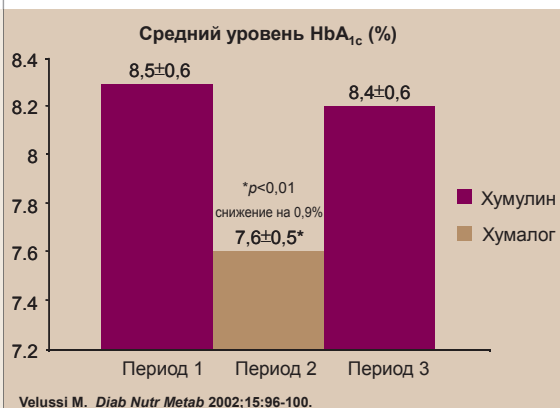
## Для пациентов на базальном инсулине, не достигающих целевых значений гликированного гемоглобина за счет высоких показателей постпрандиальной гликемии



## Именно неконтролируемая постпрандиальная гликемия оказывает большее влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, чем гликемия натощак<sup>6</sup>

1. Malone JK et al. Diab. Med 2005; 22: 374-381. 2. Malone JK et al. J Appl Ther Res 2004;4: 19-25. 3. Malone J et al. Diabetes Metab 2000;26:481-487. 4. Roach P et al. Diabetes care 1999; 22:1258-1261. 5. ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Хумалог® Микс 25 (Humalog® Mix 25) Регистрационный номер: П N011947/01 от 05.05.2006. 6. Stratton IM et al. BMJ 2000; 321:405-412.

**ХУМАЛОГ® Микс 25 (инсулин лизпро).** Суспензия для подкожного введения 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл, по 5 картриджей в блистерной упаковке. Гипогликемическое средство - комбинация аналогов инсулина ультракороткого и средней продолжительности действия. Представляет собой готовую смесь, состоящую из раствора инсулина лизпро (ДНК-рекомбинантный ультракороткий аналог человеческого инсулина) и суспензии инсулина лизпро протамина (аналог человеческого инсулина средней продолжительности действия). **Показания к применению.** Сахарный диабет, требующий инсулинотерапии. Противопоказания Повышенная чувствительность к инсулину или к одному из компонентов препарата; Гипогликемия. Применение в период беременности и кормления грудью Многочисленные данные о приеме инсулина лизпро при беременности указывают на отсутствие нежелательного влияния препарата на беременность, или состояние плода и новорожденного. Способ применения и дозы Доза препарата Хумалог® Микс 25 определяется врачом индивидуально в зависимости от потребности пациента (индивидуальный уровень гликемии). **Режим введения** - индивидуальный. Вводить подкожно. Внутривенное введение препарата Хумалог® Микс 25 противопоказано. Температура вводимого препарата должна соответствовать комнатной. Подкожные инъекции следует делать в область плеча, бедра, ягодицы или живота. Рекомендации по установке картриджа в устройство для введения инсулина и присоединению к нему иглы перед введением инсулина прочтите в инструкции производителя устройства для введения инсулина. Строго следуйте прочитанной инструкции. **Побочное действие.** Гипогликемия (наиболее частый побочный эффект, возникающий при введении любых препаратов инсулина, включая и Хумалог® Микс 25). Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания и, в исключительных случаях, к смерти. Могут наблюдаться местные аллергические реакции в виде покраснения, отека или зуда в месте инъекции. Данные реакции обычно прекращаются в течение периода от нескольких дней до нескольких недель. Системные аллергические реакции, возникают менее часто, но являются более серьезными. Они могут проявляться в виде генерализованного зуда, затрудненным дыханием, одышкой, снижением артериального давления, учащением пульса, повышенной потливостью. Тяжелые случаи системных аллергических реакций могут быть угрожающими для жизни. В редких случаях тяжелой аллергии на Хумалог® Микс 25 требуется немедленное проведение лечения. Возможно, потребуется смена инсулина, либо проведение десенсибилизации. При длительном применении - возможно развитие липодистрофии в месте инъекции. Передозировка вызывает гипогликемию, сопровождающуюся следующими симптомами: вялость, повышенная потливость, тахикардия, бледность кожных покровов, головная боль, дрожь, рвота, спутанность сознания. При определенных условиях, например, при длительном стаже или при интенсифицированном контроле сахарного диабета, симптомы - предвестники гипогликемии могут изменяться. Легкие состояния гипогликемии обычно купируются приемом внутрь глюкозы или сахара. Может потребоваться коррекция дозы инсулина, диеты или физической активности. Коррекция среднетяжелой гипогликемии можно проводить с помощью внутримышечного или подкожного введения глюкозагона или внутривенным введением концентрированного раствора глюкозы. После восстановления сознания больному необходимо дать пищу, богатую углеводами, во избежание рецидива. Может потребоваться дальнейший прием углеводов и наблюдение. Условия хранения Невскрытые упаковки хранить в холодильнике при температуре от 2-8°C. Не допускать замораживания. Находящийся в употреблении препарат хранить не более 28 дней, при температуре не выше 30°C. Предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптеки** - по рецепту.



**Рисунок 4. Хумалог у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

или простому человеческому инсулину не отличалась между группами сравнения. При применении обоих инсулинов было выявлено статистически достоверное повышение перекрестных антител, однако значения оставались низкими и не имели клинического значения. Иммуногенность инсулина лизпро изучалась также и у больных ИЗСД и ИНСД, которые ранее не получали инсулин (19). В целом клинически значимых изменений уровней антител против инсулина лизпро, простого человеческого инсулина, полипептидов *E. coli* и перекрестных антител не выявили ни в одном из исследований.

Относительно физических нагрузок инсулин лизпро (учитывая фармакодинамику препарата) должен уменьшать вероятность гипогликемических состояний после инъекции. В большинстве случаев пациенты выполняют физические нагрузки не ранее чем через 2-3 ч после инъекции инсулина и приема пищи.

В такой ситуации профиль действия инсулина лизпро более безопасен, чем профиль действия человеческого инсулина для больных, ведущих активный образ жизни.

У больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа Хумалог, по сравнению с простым человеческим инсулином, обеспечивает лучший контроль постпрандиальной гликемии при его использовании в качестве компонента двукратной схемы инсулинотерапии.

В одном исследовании у 110 больных СД (90 – СД 1 типа, 10 – СД 2 типа) был специально изучен вопрос об отношении пациентов к Хумалогу и простому человеческому инсулину (21). Предпочтение было отдано Хумалогу в результате более гибкого действия препарата, а 76% больных предпочли продолжить лечение Хумалогом после завершения клинического исследования.

В 2000 году были опубликованы результаты клинического исследования терапии пациентов с СД типа 2 и неэффективностью лечения препаратами сульфонилмочевины. В исследовании принимали участие 135 пациентов, которые были разделены на три группы, в зависимости от получаемой терапии. Исследование длилось 3 месяца. В результате исследования было четко продемонстрировано, что назначение инсулина Хумалог приводит к более низкому постпрандиальному уровню гликемии и достоверному снижению уровня HbA<sub>1c</sub>, по сравнению с данными показателями в других группах терапии (рисунки 2, 3).

### ХУМАЛОГ В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Компенсация углеводного обмена у детей и подростков, больных СД 1 типа, представляет значительные трудности. Это связано с выраженной лабильностью заболевания и психологическими особенностями детей и подростков. С 1999 года инсулин лизпро (Хумалог) применяется для лечения больных СД детей.

Основными показателями эффективности и безопасности применения Хумалога в сравнении с инсулином короткого действия являлись: общий контроль гликемии, контроль постпрандиальной гликемии, частота гипогликемий, показатели HbA<sub>1c</sub>, иммуногенность. На основании клинических исследований показано, что Хумалог по сравнению с простым человеческим инсулином приводит к одинаковому или более низкому уровню постпищевой гликемии после завтрака и ужина и перед обедом, не вызывает различий в уровне HbA<sub>1c</sub>, не вызывает увеличения частоты эпизодов гипогликемии, может назначаться после приема пищи без потери контроля гликемии.

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Особой группой пациентов являются также пожилые больные СД ввиду позднего диагностирования заболевания, сопутствующей патологии, раннего развития осложнений. Лечение больных пожилого возраста проводится с учетом ожидаемой продолжительности жизни, сохранности функций головного мозга. При ожидаемой продолжительности жизни более 10-15 лет и сохранном интеллекте пациента критерии компенсации заболевания не должны отличаться от рекомендуемых.

Наибольшую опасность для лиц пожилого возраста с СД 2 типа представляют гипогликемические состояния, которые могут возникнуть либо вследствие передозировки препарата, либо в результате снижения скорости выведения его из организма.

В старческом возрасте гипогликемические состояния могут спровоцировать развитие гипертонического криза, спазма коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда, внезапную потерю зрения. У пациентов пожилого возраста, получающих лечение простым человеческим инсулином, вероятность развития гипогликемических состояний выше, чем получающих лечение инсулином Хумалог. Доказательством тому может быть

**В последние годы ряд исследований продемонстрировал роль постпрандиальной гипергликемии в развитии и прогрессировании сосудистой патологии. Было показано, что постпрандиальное повышение гликемии так же, а может быть, и более серьезно влияет на риск развития осложнений сахарного диабета, чем гипергликемия натощак.**

клиническое исследование, проведенное с 30 пациентами в возрасте старше 77 лет. Пациенты нуждались в сестринском уходе и получали лечение простым человеческим инсулином в сочетании с инсулином НПХ. Дизайн исследования предполагал разделение пациентов на три группы и лечение группы из 10 человек инсулином лизпро (Хумалог) после приема пищи, доза рассчитывалась исходя из принятого количества углеводов. Перекрестное исследование проводилось 3 периодами по 4 месяца в каждой группе лечения: группы I и III – простой человеческий инсулин за 30 мин. перед каждым приемом пищи; инсулин НПХ на ночь; группа II – Хумалог непосредственно после каждого приема пищи, доза рассчитывается исходя из принятого количества углеводов; инсулин НПХ на ночь.

В результате исследования было четко продемонстрировано достоверное снижение уровня HbA1c в группе пациентов, получающих лечение инсулином Хумалог, по сравнению с другими группами лечения (рисунок 4).

### ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМ ХУМАЛОГ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В США по классификации FDA Хумалог относится к категории безопасности для беременных «В»; в инструкции к препарату указа-

но, что Хумалог «должен использоваться во время беременности только при обоснованной необходимости». В Европе в инструкции к препарату указано: «Данные, полученные у небольшого числа беременных, получавших препарат, указывают на то, что инсулин лизпро не оказывает нежелательного влияния на течение беременности или здоровье плода/новорожденного». Результаты экспериментов у животных свидетельствуют об отсутствии у Хумалога тератогенного эффекта.


Опубликованные описания клинических случаев и клинических исследований подтверждают безопасность и эффективность Хумалога у беременных.

Было проведено клиническое исследование, включившее 42 женщин в возрасте старше 18 лет. Гестационный СД был диагностирован при гестационном сроке от 14 до 32 недель. Пациенты рандомизированы на две группы лечения: Хумалог перед приемом пищи или простой инсулин человека перед приемом пищи плюс инсулин НПХ в качестве базального в обеих группах лечения. После стандартного теста с приемом пищи определяли инсулин сыворотки крови, уровень глюкозы плазмы и С-пептида. Антитела к инсулину и уровень HbA1c определяли на момент включения в исследование и через 6 нед. В родах в пуповинной крови измеряли

уровень Хумалога и человеческого инсулина. **Хумалог не определялся в пуповинной крови. Ни в одной из групп лечения не было выявлено аномалий развития со стороны плода или новорожденного. Не было выявлено достоверных различий в частоте операции кесарева сечения, гестационном возрасте при рождении, росте, массе тела и перцентилиях новорожденных.**

В когортном исследовании, включавшем 97 беременных, страдавших до беременности СД в течение 7 лет, 70 беременных получали простой человеческий инсулин (у 69 – СД 1 типа, у 1 – СД 2 типа), 27 беременных получали Хумалог (у 20 – СД 1 типа, у 7 – СД 2 типа). Данное исследование продемонстрировало, что Хумалог при беременности:

- не проникает через плаценту;
- не влияет на частоту врожденных пороков развития;
- может снижать постпрандиальную гликемию и уровень HbA1c;
- не влияет на гестационный возраст при рождении;
- не увеличивает массу тела новорожденных.

Таким образом, первый аналог человеческого инсулина – Хумалог, используемый более 10 лет, показал высокую эффективность в прандиальной регуляции, безопасность при длительном применении, в том числе в разных популяциях больных сахарным диабетом. 

### Литература

- Mooradian A.D., Thurman J.E. Drug therapy of postprandial hyperglycemia // *Drugs* 1999; 57: 1929.
- Hanefeld M., Temelkova Kurtshiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic medicine* 1997; 14 (Suppl.3): S6S11.
- Adeghate E., Schatiner P., Dunn E.. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084 (1): 1-29.
- Ubink-Veltman L.J., Bilo H.J., Groenier K.H. et al. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in the Netherlands (ZODIAC-1). *Eur J Epidemiol.* 2003; 18 (8): 793-800.
- Leiter L.A., Ceriello A., Davidson J.A. et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications // *Clin Ther* 2005; 27(Suppl. B): S42-56.
- Espósito K., Giugliano D., Nappo F. et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110 (2): 214-9.
- Leiter L.A., Ceriello A., Davidson J.A. et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications // *Clin Ther* 2005; 27(Suppl. B): S42-56.
- Culy C.R., Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus // *Drugs* 2001; 61 (11): 1625-60.
- Home P.D. Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance. *Diabetes Obesity Metab* 2000; 2 (Suppl. 1): S7-S11.
- Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c // *Diabetes Care*. 2003; 26: 881-885.
- Adapted from DECODE Study Group // *Lancet*. 1999; 354: 617-21.
- Galloway J.A., Chance R.E. Improving insulin therapy: achievements and challenges. *Horm Metab Res.* 1994; 26: 591-598.
- Malherbe C., de Gasparo M., de Hertogh R., Hoet J.J. Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man // *Diabetologia*. 1969; 5: 397-404.
- Eaton R.P., Allen R.C., Schade D.S., Standefer J.C. «Normal» insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems? // *Diabetes care*. 19804 3: 270-273.
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus.
- Howey D.C., Bowsher R.R., Brunelle R.L., Woodworth J.R. [Lys(B28), Pro(29)]-Human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin // *Diabetes*. 1994; 43: 396-404.
- Shaw W., Su KSE. Biological aspects of a new human insulin analog:[Lys(28), Pro(29)]-human insulin // *Diabetes* 1991; 40(suppl 1): 464A.
- Andeson J.H., Brunelle R.L., Vignati L. 1995. Insulin Lyspro improved postprandial glucose control and reduced hypoglycemia rate in type 1 diabetes (abstract) // *Diabetologia* 38 (1Suppl): A3.
- Data on file, Eli Lilly and Company.
- The diabetes control and complications Trial Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- Desmet M., Rutters A., Schmitt H., Satter E. [Lys(B28), Pro(B29)]-Human insulin (LysPro): patients treated with LysPro vs human regular insulin: quality of life assessment (QOL) // *Diabetes*. 1994; 43 (suppl 1): 167A.

# Инсулиноterapia сахарного диабета 2 типа: возможности и преимущества двухфазных инсулиновых аналогов

А.Н. ОРАНСКАЯ,

к.м.н., кафедра  
эндокринологии и  
диабетологии МГМСУ

*Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных хронических заболеваний эндокринной системы. Во всем мире регистрируется постоянный рост числа вновь заболевших людей. Отчасти это связано со значительным улучшением диагностики на момент манифестации болезни, отчасти – с изменением качества жизни, включающим нарушение питания, уменьшение физической активности и, конечно же, с генетическими факторами.*

По патогенезу заболевания разделяют на два типа: СД 1 типа, характеризующийся абсолютным дефицитом инсулина, и СД 2 типа, который может сопровождаться как гиперинсулинизмом, так и относительным дефицитом инсулина. По данным экспертной оценки, число больных СД 1 типа и СД 2 типа к 2025 г. составит 380 млн человек в мире. В России за последние 10 лет число больных сахарным диабетом увеличилось на 800 тыс. и в 2009 году, согласно данным регистра больных СД, составило более чем 3 млн, из них 2,7 млн приходится на СД 2 типа.

После сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний СД 2 типа занимает третье место среди непосредственных причин смерти. По статистическим данным, каждые 6-7 пациентов из 10 погибают от макроангиопатических осложнений диабета. Причем наряду с распространенностью СД нарастают и социально-экономические

потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений. Отмечено, что через 20 лет после установления диагноза СД приблизительно у 2/3 больных развивается ретинопатия, а у 30% в течение оставшейся жизни – нефропатия (1, 2).

Стоимость обследования и лечения больного с СД в амбулаторных условиях, согласно расчетам, произведенным по российским Стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, составляет около 38 тыс. рублей; присоединение осложнений удорожает лечение в 3-10 раз (таблица 1).

Расходы, связанные с лечением хронических осложнений СД, значительно превосходят те, что необходимы для проведения контроля гликемии. Строгий контроль гликемии имеет первостепенное значение для снижения риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений при СД 2 типа.

В основе патофизиологических нарушений при СД 2 типа лежат два основных дефекта – инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток поджелудочной железы. В норме поджелудочная железа отвечает на подъем гликемии выбросом инсулина (ранний пик) (3), однако у больных СД 2 типа наряду с инсулинорезистентностью (ИР) снижена первая фаза секреторного ответа на пищевую нагрузку и фактически отсутствует вторая – медленная фаза, в процессе которой секреция инсулина характеризуется монотонностью, что обуслов-

ливает чрезмерную постпрандиальную гипергликемию, несмотря на избыточную секрецию инсулина. В итоге развивается состояние несоответствия временной продукции инсулина с диссоциацией гликемии и инсулинемии (4). Эти нарушения очень тесно взаимосвязаны и сначала приводят к повышению уровня глюкозы в крови после еды (постпрандиальная гликемия – ППГ), а в дальнейшем и к гипергликемии натощак. Кроме того, уменьшается чувствительность периферических тканей к инсулину. Необходимо учитывать также тот факт, что через 10 лет от момента дебюта СД 2 типа инсулинсекреторная функция β-клеток поджелудочной железы у 50-60% пациентов снижается более чем на 75% от нормальных значений, что приводит к необходимости проведения заместительной терапии инсулином (5, 6).

Целью в лечении СД является достижение компенсации углеводного обмена, которая, в свою очередь, позволит предотвратить формирование острых и хронических осложнений. Качество компенсации углеводного обмена оценивают по нескольким показателям: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), уровень гликемии натощак (ГКН) и уровень постпрандиальной гликемии или гликемия после еды (ППГ). Необходимо учитывать все три показателя в совокупности, поскольку даже при относительно нормальном уровне ГКН и нормальном уровне HbA1c уровень ППГ может быть до-



статочны высокими (7, 8), а именно этому показателю отводят «ведущую» роль как фактору риска формирования сердечно-сосудистых осложнений (9). В ряде работ показано, что у пациентов с уровнем HbA1c < 7,3% недостаточная компенсация углеводного обмена на 70% была обусловлена именно высоким уровнем ППГ (10, 11).

Нормализация уровня гликемии при СД снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений (6, 9, 12), это четко продемонстрировано в таких предельных исследованиях, как UKPDS, Steno-2, DCCT/EDIC. В связи с этим национальные и международные организации установили целевые уровни гликемии, к достижению которых должны стремиться и пациенты, и врачи. Согласно рекомендациям ADA/EASD (2009), а также российским Стандартам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2009), для снижения риска микрососудистых и макрососудистых осложнений целевой уровень HbA1c не должен превышать 7% (13, 14).

Для пациентов с впервые выявленным СД, особенно молодого возраста, при условии отсутствия хронических осложнений СД (микро- и макрососудистых) уровень HbA1c должен быть индивидуальным и может быть установлен ниже рекомендуемых значений. Важным фактором является максимально оптимальный, ранний гликемический контроль, который имеет осо-

**Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и лечения 1 больного СД в течение 1 года (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет, 2008, 3: 55-57)**

Характеристика осложнений СД	Стоимость (руб./год)
СД без осложнений на инсулинотерапии	37 900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136 600
СД + нефропатия (додиализная стадия хронической почечной недостаточности)	462 500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92 200
СД + диабетическая стопа (трофическая язва)	115 200
СД + ишемическая болезнь сердца	157 800

**Примечание:** Расчет произведен по Стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД (МЗ РФ, 2007) без учета стоимости средств самоконтроля

бое значение для этих пациентов и необходимо с целью профилактики формирования осложнений СД через несколько лет (12).

Напротив, для пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни (пожилые люди с ограниченными возможностями самообслуживания, сопутствующими хроническими тяжелыми заболеваниями, различными видами энцефалопатии), предшествующей СД, выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями с целью снижения риска развития гипогликемий может применяться менее строгий гликемический контроль.

Начиная терапию, необходимо разъяснять пациентам важность поддержания компенсации углеводного обмена (прежде всего контроля ППГ и уровня HbA1c), формировать у них мотивацию на соблюдение режима питания и оптимального режима физических нагрузок (15).

Тем не менее, несмотря на дли-

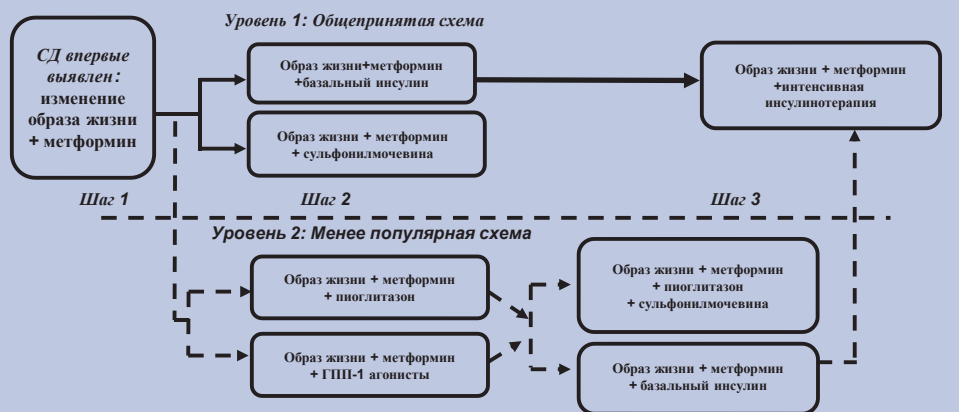
тельную историю и пристальное изучение механизмов развития и прогрессирования данного заболевания, до сих пор остаются вопросы по тактике терапии, профилактике осложнений, прогнозу развития и течения заболевания.

Всю историю СД можно разделить на два больших периода: доинсулиновая эра и период после выделения, а потом и синтеза инсулина. Начиная с 1922 года продолжительность и качество жизни пациентов с СД значительно изменились в лучшую сторону. Применение инсулинотерапии у пациентов, страдающих СД 1 типа, не вызывает сомнений. В данном случае мы говорим о заместительной терапии при абсолютном инсулинодефиците. Для пациентов с СД 2 типа четко не определен период, когда максимально рационально необходимо начинать инсулинотерапию. Один из выводов исследования UKPDS гласит: «Мы не начинаем инсулинотерапию так рано и так агрессивно, как это необходимо» (5). ➡

**Таблица 2. Обзор сахароснижающих препаратов (from Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Type 2 Diabetes therapy)**

Вид лечения	Ожидаемое снижение HbA1c	Преимущества	Недостатки
Метформин	1,0-2,0	Нейтрален для веса	ЖКТ; при почечной недостаточности
Инсулин	1,5-3,5	Нет лимита дозы; быстрый эффект; липидный профиль	Мониторинг; вес; гипогликемия; несколько инъекций
ПСМ	1,0-2,0	Быстрый эффект	Вес; гипогликемия
Тиазолидиндионы	0,5-1,4	Липидный профиль; снижение ИМ?	Вес; задержка жидкости; переломы
Агонисты ГПП-1	0,5-1,2	Снижение веса; нет гипогликемии; нет потребности в частом мониторинге	ЖКТ
Глиниды	0,5-1,5	Быстрый эффект	3-кратный прием
Ингибиторы DPP4	0,5-0,8	Нейтральны для веса	Долгосрочно безопасны?
Акарбоза	0,5-0,8	Нейтральны для веса	ЖКТ; 3-кратный прием
Прамлинтид	0,5-1,0	Нейтрален для веса	3 инъекции; ЖКТ

• Напоминание о правильном образе жизни при каждом визите,  
• Измерение HbA1c каждые 3 месяца до достижения HbA1c < 7%, в последующем каждые 6 месяцев. При HbA1c > 7% - коррекция лечения



**Рисунок. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа (ADA, EASD, 2008)**

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке выделяют 9 классов препаратов, направленных на коррекцию уровня гликемии (таблица 2).

Препараты различаются по механизму действия, активности оказываемого эффекта. С учетом патогенеза заболевания и арсенала средств для достижения нормогликемии Американская диабетологическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в 2008 году представили новый алгоритм лечения СД 2 типа (см. рисунок).

Инсулинотерапии отводится особое место в лечении СД 2 типа. Согласно современным представлениям, инсулин является самым мощным сахароснижающим препаратом с возможностью имитации физиологического ритма секреции данного гормона. Назначение инсулинотерапии неизбежно при СД 2 типа, так как патогенетической сутью его является прогрессивное снижение функции β-клеток и нарастающий дефицит эндогенного инсулина. Своевременное начало и интенсификация инсулинотерапии в адекватных дозах обеспечивает более эффективный контроль гликемии, защищает β-клетку от истощения, замедляет развитие осложнений и улучшает прогноз СД 2 типа. Эффективный и безопас-

ный старт инсулинотерапии является крайне важным в лечении СД 2 типа.

Согласно рекомендация IDF (2005 г.) и российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом (2009), в качестве старта инсулинотерапии могут использоваться базальные или двухфазные инсулины. И, конечно, в первую очередь речь идет об аналогах инсулина, как наиболее современных, эффективных и безопасных препаратов.

В сравнении с человеческими инсулинами длительного действия (НПХ), аналоги инсулина продленного действия обладают более продолжительным действием, у них отсутствует пик действия и как следствие снижается риск развития гипогликемий. К особым преимуществам относятся низкая интраиндивидуальная вариабельность и меньшее увеличение массы тела, при равном с НПХ сахароснижающем эффекте.

Применение двухфазных инсулинов у пациентов с СД 2 типа позволяет при меньшем количестве инъекций в день (1 или 2) нормализовать уровень ППГ, HbA1c, оптимально контролировать вес. Одним из современных двухфазных инсулинов является НовоМикс® 30 производства компании Ново Нордиск

(Дания). Данный препарат представляет собой смешанную лекарственную форму, содержащую 30% растворимого инсулина аспарт и 70% протаминированного инсулина аспарта. Первый компонент с ультракоротким действием снижает уровень глюкозы крови после приема пищи, а второй – обеспечивает базальную (продолжительную) потребность в инсулине. Хотя препарат и является двухфазным инсулином, профиль его действия характеризуется одним пиком за счет растворимого компонента инсулина аспарт, что позволяет воспроизвести профиль физиологической секреции инсулина.

Показанием к началу инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа в настоящее время является неудовлетворительный контроль гликемии (ГКН, ППГ, HbA1c) на фоне приема ПССП в суб- и максимальных суточных дозах.

Международными экспертами все чаще обсуждается вопрос старта инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа с прандиальных ультракоротких аналогов, в частности с хорошо известного инсулина НовоРапид®. По мнению авторов, именно прандиальные ультракороткие аналоги на этапе старта инсулинотерапии при СД 2 типа имеют очевидные преимущества перед базальными инсулинами:

- 1) снижение постпрандиальной гликемии как основного фактора риска развития макрососудистых осложнений;
- 2) более выраженное подавление глюконеогенеза – как следствие, более низкие дозы препарата;
- 3) меньший риск развития гипогликемий;
- 4) более выраженное протективное действие на функцию β-клетки и подавление инсулинорезистентности;
- 5) ангиопротекторное действие и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа.

Данные преимущества реализуются не только при назначении ультракоротких инсулиновых ана-

# НовоМикс® 30 — простое и эффективное начало и интенсификация инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа



РЕКЛАМА

## НовоМикс® 30: улучшение контроля одним инсулином в одной шприц-ручке

1. Garber AJ *et al.* Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once, twice or thrice daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:58-66. 2. Badgandi M. *et al.* Switching from human insulin to Biphasic insulin Aspart 30 treatment improves target HbA<sub>1c</sub> < 7% achievement in Type 2 Diabetes Mellitus patients: PRESENT study preliminary results. *Diabetes* 2007; 56(Suppl.1):A 566

- Удобное начало терапии — одна инъекция в день<sup>1</sup>
- Удобное, поэтапное достижение гликемического контроля — просто увеличьте частоту инъекций<sup>1</sup>
- Достоверное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> при интенсификации терапии базальным инсулином<sup>2</sup>

Представительство компании Ново Нордиск А/С  
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11  
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13  
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8 800 3333 706  
(звонок по России бесплатный)  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)



жить, побеждая диабет!®



НовоМикс® 30 ФлексПен®  
(инсулин аспарт двухфазный)  
Простой и эффективный контроль

РОМ | Маркетинг | Софт/Издат | 2009 | 058-1

логов отдельно, но и при лечении двухфазными аналогами (16). Кроме того, одним из четких показаний к назначению двухфазного инсулина при СД 2 типа является неудовлетворительный контроль ППГ на фоне проводимой терапии; в случае частых повторных гипогликемий у пациентов, которым по объективным причинам сложно перейти на интенсивную инсулинотерапию.

Были проведены исследования, доказавшие эффективность и безопасность применения терапии двухфазным инсулином НовоМикс® 30, как при монотерапии, так и в комбинации с ПССП у пациентов с СД 2 типа.

PREFER (17) – исследование по сравнению эффективности двух перспективных режимов терапии аналогами инсулина: НовоМикс® 30 в режиме двух инъекций и базис-болюсной терапии (Левемир® + НовоРапид®). Длительность исследования составила 26 недель. В него было включено 715 пациентов СД 2 типа с уровнем  $7\% < \text{HbA1c} < 12\%$ , ранее получавших только терапию ПССП (72%) или в комбинации с инсулином гларгином (Лантус®) или НПХ-инсулином. Терапия инсулином НовоМикс® 30 ( $n = 178$ ) начиналась с двух инъекций в сутки (0,2 ЕД/кг перед завтраком и 0,1 ЕД/кг перед ужином). Базис-болюсная терапия ( $n = 537$ ) начиналась с одной инъекции инсулина Левемир (10 ЕД или 14 ЕД, если ИМТ  $> 32 \text{ кг/м}^2$ ) плюс инсулин НовоРапид® перед едой. Дозы подбирались индивидуально в соотношении 3 : 2 : 1 (в завтрак, обед и ужин соответственно). ПССП отменялись в обеих группах терапии. Оба режима терапии инсулино-

выми аналогами обеспечили возможность безопасного достижения целевого уровня  $\text{HbA1c} 7,0\%$ , который составил 50% в группе терапии инсулином НовоМикс® 30 и 60% в группе терапии инсулинами Левемир® плюс НовоРапид® у пациентов СД 2 типа. Пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию, достигли равного гликемического контроля на фоне терапии двухфазным аналогом и базис-болюсной терапии. Среднее значение ГКН также оказалось одинаковым: 8,05 ммоль/л на фоне терапии инсулином НовоМикс® 30 и 8,27 ммоль/л на фоне базис-болюсной терапии инсулинами Левемир® и НовоРапид® ( $p = 0,345$ ). Частота гипогликемий была низкой и сравнимой для обоих режимов терапии инсулиновыми аналогами.

В исследовании ACTION сравнивалась интенсификация терапии ПССП с инсулинотерапией в режиме двух инъекций (18). Исследование продолжалось 24 недели. В него были включены пациенты с СД 2 типа, которым не удалось достичь целевых значений  $\text{HbA1c}$  на фоне терапии ПССП. К моменту завершения исследования целевые значения показателя  $\text{HbA1c} < 7\%$  были достигнуты у 76% пациентов в группе сочетания терапии НовоМикс® 30 + ПССП по сравнению с 24% пациентов, получавших терапию только ПССП. Максимально эффективной оказалась комбинация препаратов НовоМикс® 30 в сочетании с метформинном и пиоглитазоном.

В исследовании Kabadı & Kabadı (19) изучались возможности улучшения гликемического контроля у пациентов СД 2 типа при добавлении к проводимой терапии

(метформин, ПССП или сочетание ПССП и метформина) инсулина НовоМикс® 30 в режиме одной инъекции. Всего в исследование было включено 46 мужчин с СД 2 типа, возраст 45-70 лет, уровень  $\text{HbA1c} > 7,5\%$ . Длительность исследования составила 6 мес. Исходно пациенты находились на терапии либо только метформинном (2500 мг/сут.), либо только глимепиридом (8 мг/сут.) или получали комбинацию указанных препаратов (2500 мг/сут. + 8 мг/сут.). По протоколу исследования пациенты продолжали получать прежнюю терапию ПССП, к которой был добавлен препарат НовоМикс® 30 ( $n = 38$ ). 8 пациентов были переведены на терапию плацебо + НовоМикс® 30. Исходно масса тела и уровень  $\text{HbA1c}$  достоверно не различались между группами. Через 6 месяцев терапии у пациентов всех групп отмечалось значительное снижение уровня  $\text{HbA1c}$ , включая пациентов, получавших НовоМикс® 30 + плацебо. Целевые значения контроля углеводного обмена –  $\text{HbA1c} < 7\%$  – были достигнуты пациентами всех групп. Не было зафиксировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии ни в одной из групп.

Таким образом, старт инсулинотерапии с инсулина НовоМикс® 30 в режиме одной инъекции обеспечил всем группам возможность достижения целевого значения для  $\text{HbA1c} < 7,0\%$  и глюкозы в плазме натощак (ГПН) 5-7,2 ммоль/л. Для достижения данных целей минимальная доза НовоМикс® 30 потребовалась в группе, находившейся на комбинированной терапии препаратом НовоМикс® 30 с метформинном и ПССП.

Исследование EuroMix (20) – рандомизированное, открытое, с параллельными группами исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности двух режимов старта инсулинотерапии инсулиновыми аналогами НовоМикс® 30 (в режиме двух инъекций в комбинации с метформинном ( $n = 128$ )) и Лантус® (в режиме одной инъекции в комбинации с глимепиридом 1 раз в сут-

**Результаты исследования 4T доказали эффективность инсулиновых аналогов при лечении СД 2 типа в течение 3 лет. Результаты данного исследования подтверждают тот факт, что в связи с естественным прогрессированием СД 2 типа для достижения и поддержания в дальнейшем хорошего гликемического контроля необходимы своевременная оптимизация дозы и интенсификация схемы инсулинотерапии.**

ки (n = 127)). Всего в исследовании приняли участие 255 пациентов с СД 2 типа; продолжительность наблюдения составила 26 недель. Конечной целью исследования было сравнение уровня снижения HbA1c между группами.

Исследование показало, что старт инсулинотерапии с использования двухфазного аналога НовоМикс® 30 в двукратном режиме в комбинации с метформином обеспечивает более выраженное снижение уровня HbA1c и среднего прандиального прироста гликемии у больных СД 2 типа в сравнении с терапией базальным аналогом инсулина Лантус® в режиме одной инъекции в сочетании с глимепиридом.

В 2009 году были опубликованы результаты 3-годичного исследования с коротким названием 4Т (Treating to target in type 2 diabetes – Лечение до цели в терапии диабета 2 типа) (21). В исследовании приняли участие 700 больных с СД 2 типа, которые на момент включения в исследование принимали максимальные дозы ПССП и находились в фазе декомпенсации по углеводному обмену. Целью данного исследования было сравнить эффективность трех схем старта и последующей интенсификации инсулинотерапии: базальным аналогом Левемир® в сочетании с ПССП, двухфазным аналогом НовоМикс® 30, ультракоротким аналогом НовоРапид®.

Улучшение гликемического контроля со снижением уровня HbA1c на 1% было отмечено в каждой из

трех групп терапии. Но целевые значения HbA1c 7% и менее в течение первого года терапии не были достигнуты в среднем у 74% пациентов для достижения целевого уровня компенсации углеводного обмена потребовалась интенсификация инсулинотерапии.

В группе базального аналога были отменены ПССП и к терапии был добавлен ультракороткий аналог НовоРапид®, в группе старта инсулинотерапии с НовоМикс® 30 в качестве одной из возможных схем интенсификации инсулинотерапии было выбрано добавление ультракороткого аналога НовоРапид® перед обедом. В группе старта инсулинотерапии с ультракороткого аналога НовоРапид® был добавлен базальный аналог – инсулин Левемир®.

Интенсификация инсулинотерапии привела к дополнительному снижению HbA1c на 0,5% и более, составив к концу исследования –1,2-1,6% во всех группах терапии. В итоге 60% пациентов достигли целевых показателей уровня HbA1c 7% и менее. При этом отмечена низкая частота тяжелых гипогликемий во всех группах – менее 2,6%. На фоне применения инсулина Левемир® отмечено значительно менее выраженное увеличение массы тела.

Таким образом, доказана эффективность инсулиновых аналогов при лечении СД 2 типа в течение 3 лет. Результаты данного исследования подтверждают тот факт, что в связи с естественным прогресси-

рованием СД 2 типа для достижения и поддержания в дальнейшем хорошего гликемического контроля необходимы своевременная оптимизация дозы и интенсификация схемы инсулинотерапии (21).

Выводы, сделанные по результатам исследования 4Т, подтверждают принципиальные подходы международных организаций эндокринологов (ADA, EASD, IDF, AACE) к терапии СД 2 типа (1):

1) патогенетически инсулинотерапия неизбежна у абсолютного большинства пациентов с СД 2 типа;


2) инсулинотерапия должна быть своевременной и может быть ранней;

3) инсулинотерапия должна не только своевременно начинаться, но и своевременно интенсифицироваться;

4) режим инсулинотерапии должен соответствовать образу жизни пациента;

5) приоритет отдается качеству и эффективности препаратов, а не их цене;

6) использование инсулиновых аналогов предпочтительнее использования человеческих инсулинов.

Осознание и внедрение этих положений в клиническую практику позволит улучшить эффективность лечения пациентов, снизить частоту развития микро- и макрососудистых осложнений, улучшить качество жизни пациентов, увеличить продолжительность жизни пациентов, снизить затраты на лечение больных с СД. 

## Литература

- American Diabetes Association, Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2002; 25 (Suppl. 1): S90-3.
- American Diabetes Association, Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2002; 25 (Suppl. 1): S85-9.
- Ward W.K., Beard J.C., Halter J.B. et al. // *Diabetes Care*. 1984; №7: P. 491-502.
- Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L.J. et al. // *New Engl. J. Med.* 1988; V. 318: 1231-1239.
- Turner R.C., Cull C.A., Frigbi V. et al. For the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281: 2005-12.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837-53.
- Ceriello A. *Diabetologia*. 2003; 46 (suppl. 1): M9-M16.
- Monnier L., Lapinski H., Collette C. *Diabetes Care*. 2003; 26: 881-5.
- Diabetes Control and complication trial research Group / The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. engl. J. Med.* 1993; 329, 977-986.
- Landgraf R. *Diabet Vetab Res Rev* 2004; 20 (suppl.2): S9-12.
- Owens D.R., Zinman B., Bolli G.B. // *Lancet*. 2001; 358: 739-46.
- Gaede P., Sund-Andersen H., Parving H.H. et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in Type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2008; 258: 580-591.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 4-е изд. М., 2009.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl 1): S13-S16.
- Abrahamson M.J. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 486-491.
- Pfützner A. Intensifying with prandial insulin. Presentation from insulin intensification Summit. Madrid, 2009.
- Liebl et al. *Diabetes*. 2006; 55 (Suppl 1): 123.
- Raskin et al. *Diabetes*. 2006; 55 (Suppl. 1): 131.
- Kabadi & Kabadi. *Diabetes Res Clin Prac*. 2006; 72(3): 265-27012.
- Lund et al. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 600.
- Holman R. et al. The 4T study: 3-year results. *NEJM*. 2009; 361, 1736-47.
- Gerich L.E. *Arch Int Med* 2003; 163: 1306-16.

О.Ю. АНИКЕЕВА,  
Е.Н. СМИРНОВА,

Пермская  
государственная  
медицинская академия  
им. академика  
Е.А. Вагнера

# Диагностика и лечение доклинической стадии диабетической полинейропатии

*Известно, что установление клинического диагноза сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) отстает от дебюта глюкометаболических нарушений на 5-7 лет. Результатом этого является формирование сосудистых диабетических расстройств (микро- и макроангиопатий, нейропатий) у пациентов без установленного диагноза «Диабет», с развитием соответствующих осложнений (слепота, инфаркт, синдром диабетической стопы и др.).*

**В** структуре неврологических осложнений СД 2 типа диабетическая дистальная полинейропатия (ДПН) занимает 1-е место. Около 70% поражений периферической нервной системы приходится именно на симметричную ДПН. Следует отметить, что у половины больных ДПН субъективно протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном обследовании. В то же время у 10-20% пациентов уже при диагностике СД типа 2 обнаруживаются выраженную болевую симптоматику ДПН, резко снижающую качество их жизни и требующую немедленного лечения. Более того, именно ДПН в 50-70% случаев является причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей.

Сенсомоторная нейропатия часто сопровождается автономной дисфункцией многих органов, прежде всего сердца. В связи с этим полинейропатию (ПНП) рассматривают не только как показатель высокого риска развития синдрома диабетической стопы (СДС), но и смертности в целом (3).

Патогенез ДПН гетерогенен и мультифакториален. В основе ее развития лежит дегенерация нервных волокон и, следовательно, замедление проведения нервного импульса.

Развитие патогенеза ДПН происходит вследствие снижения кровотока в нерве за счет увеличения жесткости эритроцитов, повышения вязкости крови, увеличения эндоневрального давления и образования микротромбов с развитием эндоневрального отека и гипоксии. Метаболические нарушения обусловлены неферментативным гликозилированием белков, активацией полиолового пути метаболизма глюкозы, недостаточностью миоинозитола, активацией факторов роста с развитием оксидативного стресса и снижением образования оксида азота (NO) (4).

Следует отметить, что инвалидизация при СДС формируется за счет поздней диагностики поражения нервных окончаний, и в связи с

этим лечение малоэффективно.

Существенное влияние в ранней диагностике оказывает уровень организации обследования больных в эндокринологии, особенно в поликлинической службе. Основными приоритетными направлениями национального проекта «Здоровье» явились повышение приоритетности первичной медико-санитарной помощи, усиление профилактической направленности здравоохранения, удовлетворение потребности населения в новых видах медицинского обследования. С учетом ограниченных финансовых ресурсов необходимо развитие инновационных медицинских технологий в медицине и здравоохранении, которые позволят в короткие сроки решить эти медико-социальные проблемы.

Диагностика нейропатии осуществляется комплексно: оцениваются жалобы больного, проводится неврологическое обследование, также можно оценить функцию нерва с помощью электромиографии. Однако на доклинической стадии ДПН жалобы, как правило, отсутствуют. Обращается к врачу только 1/3 пациентов с умеренно-выраженной ДПН и 3/4 пациентов с выраженной ДПН.

К сожалению, не разработана методика ранней диагностики доклинической стадии нейропатии.

В настоящее время выявление ДПН осуществляется общепринятыми стандартными методами с оценкой различных видов чувствительности: вибрационной – градуированный камертон, биотензиометр;

**Комплексная терапия сахарного диабета с включением препарата α-липоевой кислоты Октолипен в дозе 600 мг/сут. в течение 3 месяцев приводила к улучшению общего самочувствия пациентов, улучшению показателей чувствительности, снижению инсулинорезистентности и общего воспалительного фона.**

температурной – Тио-Терм; болевой – покалывание тупым концом иглы; тактильной – касание комочком ваты или монофиламентом.

В таблице 1 представлены основные типы волокон периферического нерва, которые в первую очередь поражаются при СД, не вызывая ярких клинических проявлений в доклинический период, но поражение их уже может быть диагностировано (9).

С целью оценки дисфункции тонких волокон применяется Количественное сенсорное тестирование (QST) с использованием компьютерного устройства TSA-II. Прибор сертифицирован Американской Академией неврологии еще в 1970 году (Recommendations of American Academy of Neurology, 1970), когда была доказана в клинических испытаниях эффективность использования QST для обнаружения предклинической диабетической нейропатии.

По мнению Dr. Y. Granovsky, количественное сенсорное тестирование необходимо, так как 70% периферической нервной системы состоит из тонких волокон, а большинство существующих аппаратных методов определяют только дисфункцию больших миелинизированных волокон. QST – единственная технология, позволяющая диагностировать дисфункцию тонких волокон. Это неинвазивная, безболезненная технология, которая может способствовать выявлению и мониторингованию прогрессирования или восстановления у пациентов с периферическими неврологическими расстройствами и выбору терапии. Комбинация VSA-3000 для оценки вибрационной чувствительности и TSA-II предполагает обширную оценку функции тонких и толстых волокон периферического нерва.

Преимущество QST в том, что ранее используемые обследования можно одновременно провести на нейросенсорном аппарате (TSA), что позволяет объективно регистрировать количественные и качественные показатели функции периферических нервов. Для

**Таблица 1. Чувствительные функции периферического нерва**

Тип волокна	Миелинизация	Диаметр, мм	Скорость проведения, микрон/с	Функция
A-b	+	6-20	30-100	Тактильная, вибрационная, проприоцептивная
A-d	+	1-5	5-30	Холод, первая боль (острая, локальная)
C	-	0,5-2,0	1-2,5	Тепло, вторая боль (тупая)

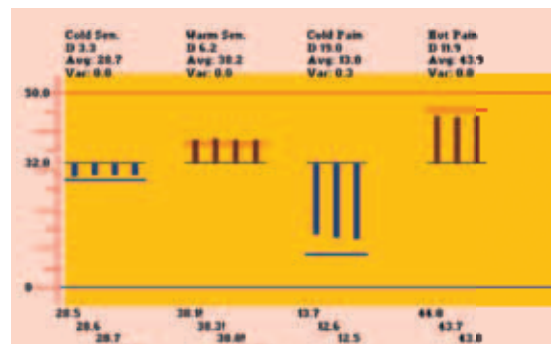
исследования температурной чувствительности используется небольшое устройство, называемое Термод, которое прикладывают к участку кожи пациента. Термод обладает способностью нагревать или охлаждать участок кожи. Сначала определяется температура адаптации между 30 и 32° С (после экспозиции в течение нескольких секунд субъект не ощущает ни тепла, ни холода). Для фиксации температурных порогов устройство подает количественно измеренный температурный стимул. Ответ пациента в виде простого нажатия кнопки записывается компьютером и завершает каждую фазу исследования. В конце генерируется печатный отчет с результатами теста.

Опция виброанализатора позволяет измерять пороги вибрационного стимула между значениями от 0,1 до 130 микрон/с. Используется два типа стимуляции: стимул, увеличивающийся по амплитуде, и стимул, уменьшающийся по интенсивности до исчезновения ощущения.

На рисунке 1 представлен отчет исследования пациента с бессимптомной ДПН: по вертикальной оси отображен температурный интервал от 0 до 50° С. 1-я группа измерений соответствует холодной чувствительности, 2-я группа – тепловой, 3 и 4-я – тепловой и холодной боли.

### ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В лечении ДПН самым главным является достижение компенсации сахарного диабета (HbA1c < 7,0%). Это важно не только для предотвращения процессов гликирования, но и для обеспечения эффективности дальнейшего лечения. Другими словами, главной причиной неэффективности назначаемых патогенетических средств является декомпенсация сахарного диабета.



**Рисунок 1. Отчет исследования пациента с бессимптомной ДПН**

Патогенетическая терапия направлена на предотвращение прогрессирования заболевания и восстановление функций нерва. Также существует симптоматическое лечение, обеспечивающее устранение боли. Немаловажен отказ пациента от вредных привычек (курения, употребления алкоголя), которые могут вызывать быстрое прогрессирование осложнений СД.

Главным средством патогенетической терапии полинейропатии, эффективность которого подтверждена множеством международных исследований и не вызывает сомнения, является  $\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота – мощнейший эндогенный антиоксидант, обладающий липофильностью и способный накапливаться в нервной ткани.

Механизм действия  $\alpha$ -липоевой кислоты многогранен. Во-первых,  $\alpha$ -липоевая кислота улучшает и восстанавливает нарушенный энергетический обмен путем активации митохондриального синтеза и увеличения содержания АТФ в клетках. Во-вторых (и что, пожалуй, самое главное),  $\alpha$ -липоевая кислота является мощнейшим антиоксидантом.

В организме  $\alpha$ -липоевая кислота находится в 2 формах: липоат и дигидролипоат, образуя восстано-

**Таблица 2. Оценка по шкале нейропатического счета (НДСм) пациентов с СД 2 типа (n = 50)**

Чувствительность	Сумма баллов 0-1 на количество больных	Сумма баллов 2-4 на количество больных	Сумма баллов более 5 на количество больных
Тактильная	50	0	0
Температурная	36	14	0
Болевая	42	8	0
Вибрационная	50	0	0

**Таблица 3. Динамика показателей чувствительности**

P < 0,05	Больные СД 2 типа до лечения	СКО до лечения	Больные СД 2 типа после лечения	СКО до лечения	Здоровые
Холодовая чувствительность (° C)	23,3	6,5	25,2	5,1	28,5
Тепловая чувствительность (° C)	43,9	7,8	42,6	7,0	37,2
Холодовая боль (° C)	14,9	11,2	17,0	8,6	20,8
Тепловая боль (° C)	48,9	4,9	48,8	4,9	44,6
Вибрационная чувствительность (микрон/с)	9,7	7,1	6,3	4,8	3,0

вительный цикл липоевой кислоты, являющийся одним из основных звеньев антиоксидантной защиты организма. Более того,  $\alpha$ -липоевая кислота из-за низкого редокс-потенциала способна переводить глутатионовую, цистеин/цистиновую системы и систему витаминов С/Е (это основные антиоксидантные системы организма) в редуцированные, т.е. регенерированные формы, а также снижает инсулинорезистентность (8).

Эффекты  $\alpha$ -липоевой кислоты в организме разнообразны, но особенно важно отметить ее выраженное нейропротекторное действие, стимуляцию роста нервных окончаний, улучшение эндоневрального кровотока, восстановление проводимости по нерву, в том числе и в вегетативной нервной системе, а также наличие гепатопротекторно-

го действия (7).

Препарат  $\alpha$ -липоевой кислоты Октолипен выпускается в капсулах по 300 мг, в упаковках по 30 капсул, также имеется ампулированная форма выпуска.

Целью нашей работы явилось выявление доклинической стадии ДПН и оценка эффективности терапии препаратом  $\alpha$ -липоевой кислоты Октолипен с использованием нейросенсорного анализатора TSA-II.

Работа выполнена на базе Пермского центра «Философия красоты и здоровья». Объектом исследования явились пациенты с СД 2 типа, средний возраст которых составил  $56 \pm 13$  лет, без клинических проявлений диабетической нейропатии (n = 50). Группу сравнения составили 20 человек без диабета и нейропатии.

По возрасту, полу, индексу массы

тела группы были сопоставимы.

Для диагностики ДПН была проведена стандартная процедура выявления ДПН (4). Также проводилось обследование на аппарате TSA-II до лечения Октолипеном и через 3 месяца терапии. Для исключения энцефалопатии и возможности включения в исследование пациенты проходили тестирование по опроснику MMSE. Пациенты, набравшие менее 28 баллов, в исследование не включались. Также использовалась шкала нейропатического счета (НДСм).

Лабораторные исследования включали гликемическую триаду (глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин), определение липидного спектра, С-пептида, инсулина, С-реактивного белка. Больные с СД 2 типа получали препараты метформина и сульфонилмочевины. В качестве патогенетической терапии использовался препарат альфа-липоевой кислоты (Октолипен, «Фармстандарт») в дозе 600 мг/сут. натощак в течение 3 месяцев.

Для анализа данных использованы программы Microsoft Excel, описательная и непараметрическая статистика Statistica 6,0 (StatSoft Inc.). В работе были применены следующие методы обработки данных: расчет среднеарифметического показателя данных пациентов до и после лечения; среднеквадратичного отклонения (квадратный корень из показателя дисперсии выборки – этот показатель необходим для количественного описания разброса вероятностной величины вокруг среднего значения), U-критерий Манна-Уитни.

При анализе жалоб до и после лечения препаратом  $\alpha$ -липоевой кислоты пациенты отмечали значительное улучшение общего самочувствия: исчезновение головных болей, головокружений, бессонницы, стабилизацию артериального давления в нормальных пределах. Также отмечали исчезновение ощущения тяжести в области правого подреберья, улучшение памяти, повышение эмоционального тонуса. При объективном осмотре и из-

**Главным средством патогенетической терапии полинейропатии, эффективность которого подтверждена множеством международных исследований и не вызывает сомнения, является  $\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота – мощнейший эндогенный антиоксидант, обладающий липофильностью и способный накапливаться в нервной ткани. Эффекты  $\alpha$ -липоевой кислоты в организме разнообразны, но особенно важно отметить ее выраженное нейропротекторное действие, стимуляцию роста нервных окончаний, улучшение эндоневрального кровотока, восстановление проводимости по нерву, в том числе и в вегетативной нервной системе, а также наличие гепатопротекторного действия.**



# Жить — значит чувствовать

**Октолипен®**  
Тиоктовая кислота

**Физиологический антиоксидант  
для патогенетического лечения  
нейропатии**

- Восстанавливает функцию нерва
- Уменьшает симптомы  
неврологического дефицита



РУ-ЛСР — 02221/07  
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

РУ-ЛСР — 001808/08  
ОАО «Фармстандарт-УкрБиПТА»

**phs** Фармстандарт

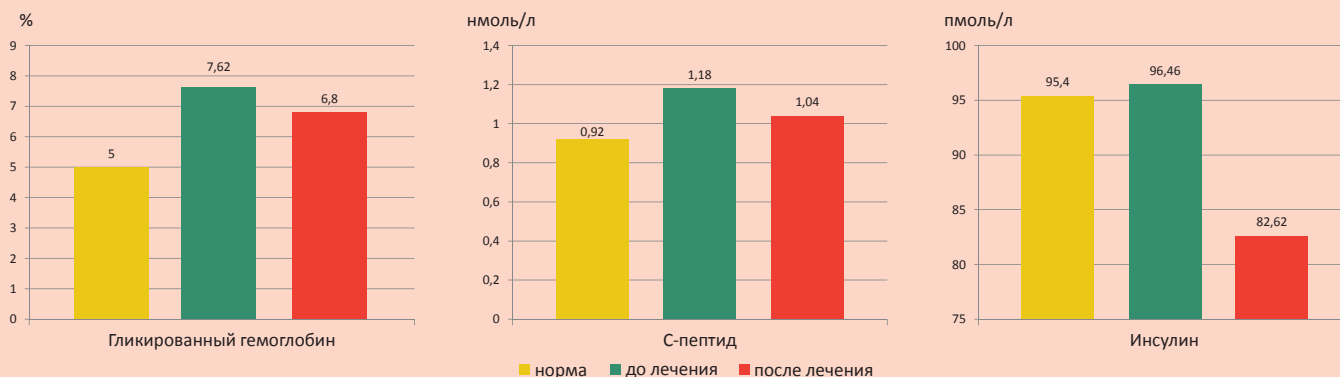


Рисунок 2. Динамика метаболических показателей за 3 месяца терапии препаратом Октолипен (%),  $p < 0,05$

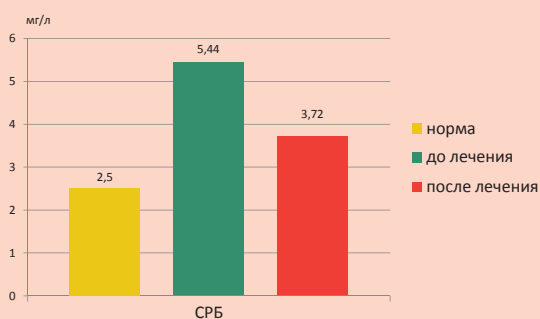


Рисунок 3. Динамика показателей СРБ за 3 месяца лечения (%),  $p < 0,05$

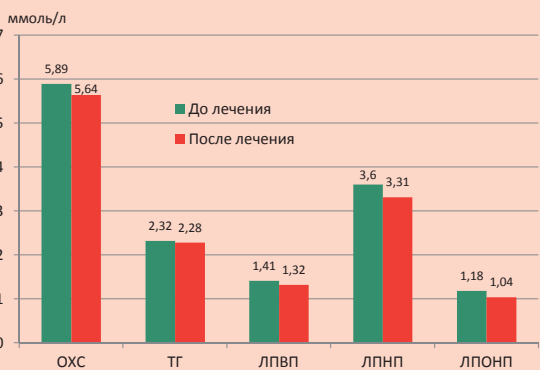


Рисунок 4. Динамика показателей липидного спектра за 3 месяца лечения (%),  $p < 0,05$

мерении роста-весовых показателей отмечалось снижение индекса массы тела (ИМТ).

При оценке шкалы нейропатического счета (НДСм) у пациентов с СД 2 типа не выявлено нарушений тактильной и вибрационной чувствительности (таблица 2). По шкале НДСм при подсчете баллов полинейропатия не была обнаружена у 33 пациентов с СД 2 типа.

При статистической оценке показателей TSA-II было зафиксировано изменение среднеквадратичного отклонения показателей чувствительности на фоне лечения Октолипеном по отношению к параметрам здоровых лиц. В результате лечения показатель среднеквадратичного отклонения (СКО) уменьшился, т.е. значения чувствительности приблизились к показателям здоровых лиц (таблица 3).

На рисунке 2 отображена динамика метаболических показателей на фоне терапии препаратом Октолипен. Следует отметить, что при оценке динамики метаболических показателей за 3 месяца лечения Октолипеном стало очевидно, что у пациентов с СД 2 типа снизилась инсулинорезистентность. Уровень инсулина уменьшился на 14%, С-пептида – на 12%. Показатели


гликированного гемоглобина также улучшились на 11%.

Необходимо отметить, что уровень С-реактивного белка (СРБ) снизился в среднем на 32% (рисунок 3).

При оценке показателей липидного спектра можно видеть улучшение липидограммы (рисунок 4).

## ВЫВОДЫ

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы: 1) нейросенсорный анализатор TSA-II может быть использован в качестве метода ранней диагностики субклинической ДПН и мониторинга лечения, так как стандартные методы не всегда выявляют нейропатию, что показано при сравнении шкалы нейропатического счета (НДСм) и показателей количественного сенсорного тестирования;

2) комплексная терапия сахарного диабета с включением препарата  $\alpha$ -липоевой кислоты Октолипен в дозе 600 мг/сут. в течение 3 месяцев приводила к улучшению общего самочувствия пациентов, улучшению показателей чувствительности, снижению инсулинорезистентности и общего воспалительного фона. 

## Литература

- Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. Пер. с англ. / Под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2007. 287 с.
- Кукес В., Ших Е., Махова А. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2 // Врач. 2009; №4 апрель.
- Храмылин В., Демидова И. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2 // Врач. 2009; №5, май.
- Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: Методические рекомендации. М., 2008.
- Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М. Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. М., 2008.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000. 632 с.
- Строков И.А. и др. Лечение диабетической полиневропатии // Лечащий врач. 2009; №5, октябрь.
- Кузина И.В. и др. Диабетическая невропатия: современные тенденции антиоксидантной терапии // Трудный пациент (репринт). 2008; №5-6, Т. 6.
- Claus D., Hilz M.J., Neundorfer B. Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. Acta Neurol. Scand. 1990; 81: 533-540.
- Yarnitsky D., Fowler C.J. Quantitative sensory testing. Clinical Neurophysiology, 253-270. London: Butterworth, 1995.



28 сентября – 1 октября 2010 г.  
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XI Всероссийский научный форум

# Мать и дитя

XII Международная специализированная выставка



**Охрана здоровья  
матери и ребенка 2010**

## Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

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

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ-Экспо»

**МЕДИ Экспо**

Телефон/Факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)

[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

[www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru)



Н.А. ПЕТУНИНА,  
Л.В. ТРУХИНА,  
Е.В. ГОНЧАРОВА

ММА им. И.М. Сеченова

# Роль постпрандиальной гликемии и самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

*Конец XX–начало XXI в. ознаменовались стремительным ростом заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), что обусловлено передаваем, увеличением количества рафинированных продуктов, ожирением, снижением физической активности, увеличением продолжительности жизни. Во всем мире число людей с диабетом составляет более 100 млн, в Европе расходы на лечение диабета и его осложнений, по оценкам экспертов, составляют 5,8% от всего медицинского бюджета (1).*

**Ц**елью лечения СД 2 типа является достижение стабильного метаболического контроля, что позволяет отсрочить появление поздних осложнений сахарного диабета. Многочисленные исследования показали прямую зависимость между степенью компенсации углеводного обмена и развитием микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Согласно результатам исследования UKPDS, существуют достоверные преимущества жесткого контроля гликемии: снижение уровня HbA1c на 1% уменьшает риск смерти у больных СД 2 типа на 21%, острого инфаркта миокарда – на 14%, макрососудистых осложнений – на 37%, заболеваний периферических сосудов – на 43% (20).

В таблице 1 представлены показатели гликемического контроля для взрослых пациентов, рекомендуемые различными мировыми профессиональными организациями.

Постпрандиальная гликемия (ППГ) длительное время находится в фо-

кусе внимания ученых и врачей. В 2007 г. Международная Федерация Диабета (IDF) подтвердила, что постпрандиальная гипергликемия ( $> 7,8$  ммоль/л) опасна и должна подвергаться коррекции.

Постпрандиальная гликемия является независимым фактором риска микро- и макроангиопатий, которые в свою очередь являются основной причиной инвалидизации и смертности больных с СД 1 типа и особенно 2 типа. ППГ также связана с высоким риском ретинопатии, ряда онкологических заболеваний, нарушения познавательных функций у лиц пожилого возраста, развития депрессии, которая становится серьезным препятствием в изменении терапии СД.

Очевидно, что с целью снижения риска осложнений пациентам с диабетом необходимо достижение целевых значений глюкозы натощак и через 2 часа после еды (таблица 2). IDF предлагает следующие критерии оптимального управления диабетом: HbA1c  $\leq 6,5\%$  (гликированный гемоглобин – показатель среднего уровня глюкозы в плазме за 3 месяца); глюкоза плазмы натощак  $< 6,1$  ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 часа после еды  $< 7,8$  ммоль/л.

В то же время все больше внимания уделяется индивидуализации целей лечения больных СД 2 типа. Цели лечения пожилых больных СД 2 типа зависят от средней ожидаемой продолжительности жизни больного, сохранности когнитивных функций, общего соматического статуса, способности проводить регулярный самоконтроль гликемии. При небольшой ожидаемой продол-

жительности жизни (менее 5 лет), тяжелых сопутствующих заболеваниях возможны менее строгие цели по гликемии: HbA1c  $< 8\%$ .

В понятие компенсации углеводного обмена помимо уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) входят также такие показатели, как уровень артериального давления, который должен составлять менее 130/90 мм рт. ст., содержание липидов крови (холестерин менее 4,5 ммоль/л, триглицериды менее 1,7 ммоль/л, ЛПНП менее 2,6 ммоль/л).

В отличие от периодических исследований HbA1c, который указывает на среднее значение глюкозы крови по сравнению с предыдущими месяцами, самоконтроль уровня глюкозы обеспечивает немедленную обратную связь с пациентами в отношении уровня глюкозы в течение дня (2). Клинические рекомендации по лечению СД подчеркивают необходимость самоконтроля уровня сахара крови с целью улучшения метаболического контроля заболевания (5).

Оба теста имеют важное значение для оценки гликемического контроля, HbA1c считается более предпочтительным стандартом для прогнозирования микро- и макрососудистых осложнений диабета, а контроль гликемии проводится с целью регулярной корректировки показателей (6).

При сравнении роли резких колебаний гликемии и хронической гипергликемии в развитии окислительного стресса в исследованиях с использованием CGM (7) было показано, что резкие колебания имеют

большее влияние на запуск процессов окислительного стресса. Самоконтроль уровня гликемии крови позволяет своевременно корректировать сахароснижающую терапию в зависимости от питания и режима физической активности. Это, в свою очередь, может свести к минимуму диапазон колебаний гликемии (8).

Помимо выявления гипергликемии, самоконтроль гликемии имеет жизненно важное значение для выявления или предотвращения гипогликемий, в том числе бессимптомных.

Перед началом самоконтроля пациенты должны иметь четкое понимание своих индивидуальных целей гликемии. Пациентам с СД 2 типа, находящимся на терапии ПССП, может оказаться полезным составление письменного графика целевых значений гликемии, отвечающих ступенчатой системе мероприятий, которые пересматриваются и корректируются через регулярные промежутки времени (например, титрация препарата или коррекция диетотерапии).

Частота и время самоконтроля уровня глюкозы должны регулироваться в зависимости от конкретных обстоятельств, потребностей и целей пациента. В связи с этим необходимо учитывать тип терапии, степень контроля гликемии, риск гипогликемии, а также необходимость в срочной корректировке лечения (8). Связь между частым самоконтролем и улучшением гликемического профиля является наиболее важной для пациентов, получающих инсулинотерапию, которые могут применять мониторинг данных непосредственно перед осуществлением коррекции терапии (9, 10).

**Таблица 1. Показатели гликемического контроля для взрослых пациентов**

Организация	A1C (%)	ГПН (ммоль/л)	ППГ (ммоль/л)
ADA (16)	< 7	3,9-7,2	< 10
AACE (17)	≤ 6,5	< 6	< 7,8
IDF (18)	≤ 6,5	< 6	< 8
ESC/EASD (19)			
СД тип 1	≤ 6,5	< 6	7,5-9
СД тип 2	≤ 6,5	< 6	< 7,5

Примечание: AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ESC/EASD – European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes; IDF – International Diabetes Federation; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постприандиальная гликемия.

**Таблица 2. Показатели контроля углеводного обмена (критерии компенсации) (Цит. по: «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 2009)**

Показатели	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1c, %	< 7	7-7,5	> 7,5
Глюкоза плазмы, ммоль/л (мг/дл)			
Натощак, перед едой	< 6,5 (117)	6,5-7,5 (117-135)	> 7,5 (> 135)
Через 2 ч после еды	< 8,0 (< 144)	8-10,0 (144-180)	> 10 (> 180)

В то же время, согласно данным проведенных в последние годы мета-анализов, а также данным Karter A.J. и др. (11), Martin S. и др. (12), наблюдается сокращение уровня HbA1c, а также снижение заболеваемости и смертности в группах пациентов, получающих ПССП и проводящих регулярный контроль уровня гликемии.

Международной Диабетической Центром (IDC) приняты рекомендации, сформулированные на конференции по мониторингу глюкозы в 2005 году (таблица 3), которые остаются наиболее практичным инструментом для врачей и пациентов (8, 13).

Monnier L. и др. (14) показали, что у пациентов с СД 2 типа, находящихся на терапии ПССП, постприандиальный уровень глюкозы способствует вкладу ~70% от общей гликемии при уровне HbA1c < 7,3%, тогда как уровень глюкозы натощак способствует вкладу ~70% от общей гликемии при

уровнях > 10,2%. Учитывая, что вклад уровня глюкозы плазмы натощак уменьшается по мере уменьшения уровня HbA1c, авторы показали, что при показателях HbA1c в диапазоне от 7,3% до 8,4% уровни глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постприандиальной глюкозы плазмы (ППГ) одинаково влияют на общую гликемию (см. рисунок).

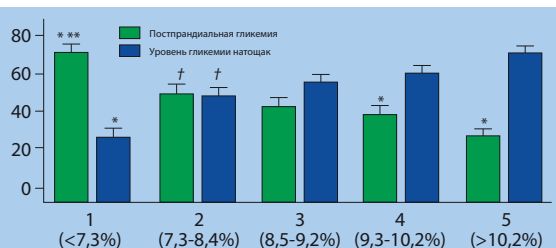
Согласно данным DECODE Study Group (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), гликемия натощак – менее точный, по сравнению с гликемией через 2 часа, предиктор смертности. Высокий уровень глюкозы плазмы через 2 часа связан с повышенным риском смерти, независимо от гликемии натощак. Смертность, связанная с гликемией натощак, зависела от гликемии через 2 часа при всех уровнях глюкозы натощак (21).

Известно, что постприандиальная

**Таблица 3. Международные рекомендации по частоте самоконтроля**

(The American Journal of Medicine, Vol. 118 Sept, 2005)

Тип диабета	Вид лечения	Частота проведения самоконтроля	
		Уровень сахара крови в пределах целевых значений	Уровень сахара крови выше целевых значений
СД 1 типа, СД 2 типа	Множественные инъекции инсулина	<b>Не менее 4 раз в день</b>	
СД 2 типа	Сахароснижающие таблетки и 1 инъекция инсулина в день	<b>Не менее 1 раза в день</b> и гликемический профиль не менее 1 раза в неделю	<b>Не менее 2 раз в день</b>
	Только сахароснижающие таблетки		
	1-2 инъекции инсулина в день		
	Диета, физические нагрузки	Гликемический профиль <b>не менее 1 раза в неделю</b> . Получаемые результаты должны использоваться для перехода на лекарственное лечение в случае, если уровень сахара в крови устойчиво выше целевого	
Любой диабет во время беременности	Диета, инсулин	<b>Не менее 4 раз в день</b>	



**Рисунок. Влияние постпрандиальной гликемии и гликемии натощак на уровень HbA1c**  
(Monnier L. с соавт. Diabetes Care. 2003; 26 (3): 881-885)

Примечания: \* Достоверное различие между гликемией натощак и постпрандиальной гликемией (парный t-тест).

\*\* Достоверное различие, по сравнению со всеми остальными квинтилями (ANOVA).

† Достоверное различие, по сравнению с квинтилем 5 (дисперсионный анализ ANOVA).

гипергликемия увеличивает образование свободных радикалов, уменьшает антиоксидантную защиту, активирует протромботические механизмы, вызывает сужение сосудов и повышение уровня циркулирующих молекул адгезии. Постпрандиальная гипергликемия также ассоциируется с изменением толщины интимедии сонных артерий, которая признается суррогатным маркером сердечно-сосудистой дисфункции.

В исследовании Honolulu Heart Study анализировалась частота возникновения фатальной и нефатальной ИБС, скорректированная по возрасту, в зависимости от уровня глюкозы сыворотки крови после нагрузки с 50 г глюкозы.

Было показано, что существует прямая зависимость между частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью и уровнем гликемии через 2 часа после нагрузки.

Результаты исследований STOP-NIDDM и АПРЕЛЬ подтвердили, что на фоне снижения массы тела, постпрандиальной гликемии и артериального давления происходит снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (22).

Негативные последствия постпрандиальной гипергликемии вместе с сопровождающими ее дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями дают основания предположить, что постпрандиальная гипергликемия должна быть главной целью сахароснижающей терапии.


Существует достаточно данных клинических исследований, показывающих, что снижение постпрандиальной гипергликемии у пациентов с СД 2 типа может уменьшить риск заболеваний сердечно-сосудистой системы (3).

Постпрандиальный мониторинг глюкозы однозначно рекомендуется для беременных женщин с уже существующим или гестационным сахарным диабетом. Постпрандиальный мониторинг и контроль глюкозы снижает риск преэклампсии, гипогликемии новорожденных, макросомии плода и родоразрешений путем кесарева сечения (15).

Согласно данным ADA, целевым уровнем гликемии натощак, 1-часовой и 2-часовой постпрандиальной глюкозы плазмы для беременных женщин является  $\leq 105$ ,  $\leq 155$  и  $\leq 130$  мг/дл соответственно (16).

Появление индивидуальных средств для измерения уровня гликемии (глюкометров) сделало самоконтроль доступным большому контингенту пациентов. Постоянно происходит совершенствование и повышение удобства эксплуатации приборов.

В настоящее время на российском рынке появился глюкометр OneTouch® Select® (производства LifeScan, Johnson&Johnson), который позволяет не только отмечать, когда был проведен тест – «до еды» или «после еды», но и отдельно анализировать уровни пре- и постпрандиальной гликемии за 7, 14 и 30 дней. Удобство прибора OneTouch® Select® также заключается в наличии меню на русском языке.

Регулярный самоконтроль с помощью глюкометра OneTouch® Select® будет способствовать своевременной коррекции проводимой сахароснижающей терапии и оптимизации показателей препрандиальной и постпрандиальной гликемии. 

## Литература

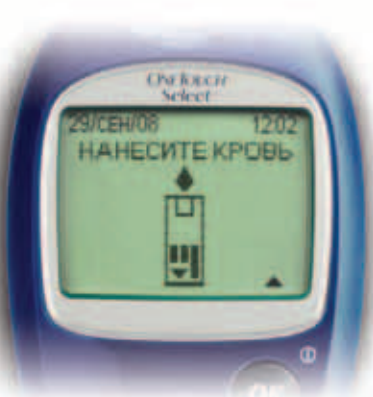
- Kangas T., Aro S., Koivisto V.A., Salinto M., Laakso M., Reunanen A. Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland. Diabetes Care 1996; 19: 494-497.
- Irl B. Hirsch M.D. и др. Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in Insulin- and Non-Insulin-Using Adults with Diabetes: Consensus Recommendations for Improving SMBG Accuracy, Utilization, and Research. The Diabetes Education Group (TDEG), 2008.
- Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J., Kang E.S., Ahn C.W., Lim S.K., Lee H.C., Cha B.S. Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // Eur J Endocrinol. 2006 Oct; 155(4): 615-22.
- Monnier L. et al. Diabetes Care. 2003; 26 (3): 881-885.
- Danowski T.S., Sunder J.H. Jet injection of insulin during self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1978; 1: 27-33.
- American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2003; 26(Suppl): S106-S108.
- Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J.P., Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes // JAMA 2006; 295: 1681-1687.
- Bergenstal R.M., Gavin J.R. Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel: The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. Am J Med 2005; 118(Suppl): 1S-6S.
- Strowig S.M., Raskin P. Improved glycemic control in intensively treated type 1 diabetic patients using blood glucose meters with storage capability and computer-assisted analyses. Diabetes Care 1998; 1694-1698.
- Schutt M., Kern W., Krause U., Busch P., Dapp A., Grziwotz R., Mayer I., Rosenbauer J., Wagner C., Zimmermann A., Kerner W., Holl R.W. DPV Initiative: Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24 500 patients from 191 centers in Germany and Austria. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 384-388.
- Karter A.J., Ackerson L.M., Darbinian J.A., D'Agostino R.B. Jr, Ferrara A., Liu J., Selby J.V. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Am J Med 2001; 111: 1-9.
- Martin S., Schneider B., Heinemann L., Ludwig V., Kurth H.J., Kolb H., Scherbaum W.A. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. Diabetologia 2006; 49: 271-278.
- Nielsen J.K., Christiansen J.S. Self-monitoring of blood glucose – epidemiological and practical aspects. Diabetes Technol Ther 2008; 10(Suppl 1): S35-S42.
- Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1C. Diabetes Care 2003; 26: 881-885.
- Laird T., Zisser H., Jovanovic L. Self-monitoring of blood glucose in pregnancy: past to present. Diabetes Technol Ther 2008; 10(Suppl 1): S82-S88.
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. 2008. Diabetes Care 2008; 31(Suppl): S12-S54.
- AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract 2007; 13(Suppl 1): 4-68.
- IDF Clinical Guidelines Task Force: Global Guidelines for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
- The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes: ESC/EASD Pocket Guidelines. 2007.
- Ubinck-Veltman L.J., Bilo H.J., Groenier K.H. et al. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in the Netherlands (ZODIAC-1). Eur J Epidemiol 2003; 18 (8): 793-800.
- The DECODE Study Group. Lancet. 1999; 354 (9179): 617-62.
- Chiasson J. et al. The STOP-NIDDM trial. An international study on efficacy of an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with IGT. Diabetes Care, 1998; 21: 1720-25.

# ONETOUCH® Select®

Представляем глюкометр OneTouch® Select®  
(ВанТач Селект)  
– оптимальное предложение  
для пациентов старшего возраста



измерение глюкозы  
после еды



**ПРОСТО 1**

**Меню НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ**

Пошаговая инструкция и сообщения об ошибках НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ помогут пациентам старшего возраста быстро и удобно освоиться с новой процедурой измерения глюкозы в крови.



**УДОБНО 2**

**Отметки «до еды»  
и «после еды»**

Отметки позволят пациенту понять, как конкретный продукт и размер порции влияют на уровень глюкозы и оптимизировать питание.



**НАДЕЖНО 3**

**Высокая точность**

Точность измерений доказана клиническими исследованиями компании ЛайфСкэн\* корпорации Johnson&Johnson – одного из мировых лидеров в продуктах по уходу за здоровьем.

\* Исследование LifeScan, 2008



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

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

В. Н. ШИШКОВА

к.м.н., эндокринолог,  
Государственный Научно-  
исследовательский центр  
профилактической  
медицины Федерального  
агентства по  
высокотехнологичной  
медицинской помощи,  
Москва

# Алгоритм терапии ожирения в практике терапевта и кардиолога

*По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1,7 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. К 2025 году, по прогнозам экспертов, количество лиц с ожирением увеличится практически в два раза (1). В связи с этим ожирение было признано ВОЗ новой неинфекционной эпидемией.*

**О**жирение, являясь наиболее важной междисциплинарной медицинской проблемой, служит одной из основных причин развития сахарного диабета 2 типа, повышения артериального давления и гиперлипидемии. Каждое из этих состояний и тем более их сочетание значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Причем наиболее часто эти нарушения встречаются при избыточном отложении жира в абдоминальной области (2).

Было показано, что больные с абдоминальным типом ожирения часто имеют сочетание нескольких факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), а основной причиной инвалидности и смертности таких больных являются заболевания сердечно-сосудистой системы – инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность. Абдоминальный тип ожирения был признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (3). Поэтому даже небольшое уменьшение количества висцерального жира благопри-

ятно сказывается на общем сердечно-сосудистом риске, в том числе способствует профилактике сердечной недостаточности, а также снижает инсулинорезистентность и вероятность развития новых случаев диабета.

Безусловно, всем пациентам с избыточным весом показаны мероприятия по нормализации массы тела – уменьшение калорийности рациона, увеличение физической активности, т.е. активное изменение образа жизни. Нормальным весом в настоящее время принято считать такой, при котором индекс массы тела (ИМТ) не превышает 24,9 кг/м<sup>2</sup>.

Наиболее сложной задачей остается сама модификация образа жизни, особенно пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском. Для ее успешного выполнения необходимо действовать следующим образом.

В самом начале терапии пациента нужно настроить на ведение дневника питания и физической активности. В дневнике обычно отражается количество приемов пищи, их состав и причина, побудившая пациента есть, а также вся физическая активность за день. Это поможет, в первую очередь, врачу определиться с теми нарушениями в питании, которые допускает пациент, во-вторых, мобилизует самого пациента, поскольку он будет «видеть», что и когда он ест.

На первом же визите необходимо рассчитать калорийность рациона питания, используя формулы таблицы. Полученный показатель умножают на коэффициент физической активности: физическая активность

низкая – 1,1; умеренная – 1,3. Для большинства пациентов снижение потребления калорий на 500 в день приводит к снижению веса на 250-500 г в неделю, что вполне приемлемо и не связано с другими рисками. Полученную в итоге калорийность необходимо распределить на несколько приемов пищи, лучше, если это будет 3 или 4 раза в день. Если возможно, сразу оговорить включение в рацион пациента большого количества таких низкокалорийных продуктов, как свежая зелень, овощи и фрукты, которые могут обеспечить организм необходимыми пищевыми волокнами и витаминами.

Оптимальное соотношение питательных веществ, необходимых во время снижения веса, остается самым часто обсуждаемым вопросом. Показатели снижения веса сопоставимы для самых распространенных в настоящее время диет – это в среднем 2,1-3,3 кг за год, но факт дисбаланса макро- и микронутриентов в таком питании может привести к неблагоприятным последствиям, например, высокобелковые и безуглеводные диеты приводят к развитию хронической почечной недостаточности и остеопорозу. Поэтому оптимальным соотношением остается такое распределение по калорийности в течение дня: 55-60% составляют углеводы, 15-20% белки и 20-25% жиры. Конечно, необходимо учитывать и вкусовые приоритеты самого пациента.

Затем всем пациентам следует рекомендовать ежедневные физические упражнения, желательную продолжительность не менее 30 минут. Известен факт, что интенсивная ежедневная физическая активность, даже при погрешно-

**Лечение висцерального ожирения является профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний.**



стях в диете, приводит к более выраженному результату, чем просто ограничение калорийности без физической нагрузки. При сочетании физической активности с ограничением калорийности пищи снижение веса идет более эффективно.

Помимо рекомендации по физической активности и принципам здорового питания, эффективное ведение пациентов с ожирением предполагает поведенческую терапию. Можно дать несколько полезных рекомендаций, не перегружая пациента лишней научной информацией, и это будет весьма эффективно. Для того чтобы определить, какие именно рекомендации могут подойти данному пациенту, нужно заглянуть в его дневник питания. Чаще всего там выявляются эпизоды переедания. В этом случае пациенту настоятельно рекомендуется есть медленно, нарезать пищу на маленькие кусочки и тщательно пережевывать, не есть на ходу, стоя, торопясь и т.д. Желательно постепенно выработать новую последовательность приема пищи, которая удовлетворяла бы эстетическим запросам пациента и препятствовала незаметному, машинальному перееданию.

В первые месяцы терапии, когда ограничения даются с трудом и еще не вошли в привычку, следует избегать ситуаций, которые способствуют перееданию. Пациентам важно помочь преодолеть возможные препятствия и сформировать долговременную приверженность к новому образу жизни, учитывая сопутствующую патологию.

Такая терапия требует достаточно много времени и сил как со стороны врача, так и со стороны пациента. Поэтому длительная терапия ожирения чаще всего предполагает назначение препаратов для снижения и поддержания достигнутого веса (4).

Потенциал для применения препаратов в терапии ожирения остается очень большим, поскольку изменения веса тела в результате терапевтического вмешательства в образ жизни весьма умеренны, высока вероятность рецидивов и развития компенсаторного замедления метаболизма. Однако по-прежнему врачи не часто назначают медикаментозное лечение, даже при наличии явных показаний. Существует мнение в медицинском сообществе, что ожирение –

## Сибутрамин (Меридиа®) – единственный препарат, устраняющий основную причину ожирения.

это заболевание, которое может и должен лечить только эндокринолог, несмотря на то что ожирение является серьезным фактором риска в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний и выявляется первично чаще всего в неэндокринологической практике. Ключевыми моментами в изменении сложившейся ситуации должны стать данные доказательной медицины и современные стандарты в терапии ожирения.

Современный взгляд на терапию ожирения таков: при отсутствии эффекта от немедикаментозных мероприятий, т.е. отсутствие снижения массы тела на 5% в течение 3 месяцев, всем пациентам показана фармакотерапия. Назначение лекарственных средств в качестве дополнительной терапии к немедикаментозным методам необходимо рассматривать сразу у пациентов с ИМТ  $\geq 30$  или если ИМТ в пределах 27-29,9 при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или метаболического синдрома.

В настоящее время одобрены для длительного применения при лечении ожирения только орлистат – ингибитор липаз и сибутрамин (Меридиа®, «ЭББОТТ», США) – ингибитор обратного захвата моноаминов центрального действия. В многочисленных исследованиях было показано, что Меридиа® эффективнее снижает вес в сравнении с орлистатом (5).

Проблема выбора терапии ожирения нередко возникает перед врачом, даже если выбирать придется всего из двух препаратов.

На практике можно ориентироваться на следующие простые практические рекомендации: сибутрамин (Меридиа®, «ЭББОТТ», США) ингибирует обратный захват серотонина, что приводит к регуляции пищевого поведения. Препарат уменьшает потребность в пище за счет усиления чувства насыщения, поэтому используется у пациентов, которым

трудно ограничивать себя в еде, или у тех, которые не могут удержаться при виде вкусной еды или переедают вечером и на ночь. К этой же категории пациентов относятся лица, которые «заедают» свои неприятности и огорчения, т.е. любые стрессовые ситуации вызывают у них желание «перекусить» или «что-нибудь пожевать». Это те больные, которые предпринимали неоднократные попытки похудеть и изменить образ жизни, но не смогли удержать полученные результаты. Это пациенты, чье ожирение, к сожалению, является следствием сопутствующей длительной терапии или проявлением других хронических заболеваний. Помимо усиления чувства насыщения, сибутрамин увеличивает термогенез и способствует повышению энергозатрат, стимуляции липолиза в тканях и сохранению оптимальной скорости основного обмена. Расходы энергии при этом возрастают в среднем на 0,15 кДж/мин. в течение 5,5 ч. Данный эффект сибутрамина очень важен для сохранения достигнутого эффекта в отдаленном периоде (6).

Орлистат применяется у тех, кто предпочитает есть жирную пищу (но пока не знает об этом), т.е. является своего рода «тестирующей» таблеткой, но при переедании углеводов или смешанной пищи и вообще при переедании он неэффективен.

Сибутрамин (Меридиа®) в терапии ожирения применяют уже второе десятилетие на территории более чем 90 стран мира. Накоплен колоссальный клинический опыт его успешного применения. Анализ публикаций последних лет показывает, что сибутрамин (Меридиа®) все чаще рассматривается как один из препаратов, играющих важную роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистого континуума, особенно на ранних этапах его развития. Во время исследования J. Scholze у 84% пациентов наряду с уменьшением массы



**Таблица. Расчет исходной калорийности суточного рациона**

Возраст	Для женщин	Для мужчин
18-30 лет	$(0,0621 \times \text{вес (кг)} + 2,0357) \times 240$ (ккал)	$(0,0630 \times \text{вес (кг)} + 2,8957) \times 240$ (ккал)
31-60 лет	$(0,0342 \times \text{вес (кг)} + 3,5377) \times 240$ (ккал)	$(0,0484 \times \text{вес (кг)} + 3,6534) \times 240$ (ккал)
Старше 60 лет	$(0,0377 \times \text{вес (кг)} + 2,7545) \times 240$ (ккал)	$(0,0491 \times \text{вес (кг)} + 2,4587) \times 240$ (ккал)

## Преимущества сибутрамина (Меридиа®) – эффективное снижение веса, положительное влияние на метаболизм, однократный прием, отсутствие неприятных побочных эффектов.

тела на 5% и более наблюдал значительное снижение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), причем динамика АД была отчетливее у больных с более высоким исходным значением (7). Применение сибутрамина (Меридиа®) у больных с ожирением и сахарным диабетом 2 типа способствует значительному улучшению контроля сахарного диабета (8, 9).

Впервые в России С.В. Недогада и соавт. изучили возможность монотерапии ожирения, сочетанного с артериальной гипертензией, препаратом Меридиа® (10). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что сибутрамин (Меридиа®) статистически значимо улучшает антропометрические показатели и снижает систолическое и диастолическое АД, уменьшает массу миокарда левого желудочка при отсутствии значимого увеличения ЧСС. На фоне терапии Меридиа® значимо снижалась каротидно-радиальная и каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны соответственно на 4,9% и 7,1%, одновременно на 21,1% улучшался показатель поток-зависимой вазодилатации.

Эти данные во многом согласуются с результатами проспективного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования HOS (The Hypertension Obesity-Sibutramine Study). В нем также были показаны положительные эффекты Меридиа® в отношении углеводного и липидного обменов, особенно при комбинации данного препарата с ингибиторами АПФ и антагонистами кальция (11).

Дополнительные эффекты сибутра-

мина связаны с тем, что уменьшение массы тела на 5% способствует снижению уровня ангиотензиногена на 27%, активности ангиотензин-превращающего фермента – на 12%, ренина – на 43%, альдостерона – на 31% и экспрессии ангиотензиногена в жировой ткани – на 20%, а это приводит к улучшению функции эндотелия, уменьшению гиперактивации симпатической нервной системы и восстановлению нормальной барорефлекторной регуляции кровообращения. Необходимо отметить и тот факт, что снижение массы тела не только способствует уменьшению протеинурии, но и восстанавливает нормальную морфологическую структуру почек.


Однако, действуя в интересах пациента, необходимо помнить о наличии противопоказаний. Так, основным противопоказанием к назначению сибутрамина являются уже имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно ИБС, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 145/90 мм рт. ст.). При назначении препарата согласно действующей инструкции высокая безопасность применения доказана.

Преимуществами сибутрамина (Меридиа®) являются эффективное снижение веса, положительное влияние на метаболизм, однократный прием и отсутствие неприятных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, кото-

рые могут снижать качество жизни и приверженность лечению.

Оптимальная длительность непрерывной терапии сибутрамином (Меридиа®) в сочетании с немедикаментозными мероприятиями составляет 6-8 месяцев. За это время в большинстве случаев пациенту удается снизить вес более чем на 10% от исходного и сформировать и закрепить новые принципы питания и физической активности. Следует отметить, что положительное влияние сибутрамина (Меридиа®) на вес пациента и показатели липидного обмена сохраняются и после окончания терапии, особенно если ее длительность была достаточной для формирования правильного образа жизни.

Следует также в общетерапевтической практике обращать внимание пациентов на состояния, предрасполагающие к развитию ожирения, т.е. проводить первичную профилактику увеличения веса. К таким состояниям можно отнести: женщин в период после родов; женщин в перименопаузе, спортсменов, прекративших тренировки или по каким-либо причинам сокративших объем физических нагрузок; больных, перенесших травмы и вынужденных длительное время проводить на постельном или ограниченном двигательном режиме, пациентов, отказавшихся от курения. Накопленный опыт позволяет повысить эффективность лечения ожирения и избыточной массы тела в таких случаях за счет присоединения к немедикаментозной терапии сибутрамина (Меридиа®).

Важно помнить, что, помогая пациенту решать проблему избыточного веса, врач любой специальности проводит первичную профилактику таких тяжелых соматических заболеваний, как сердечно-сосудистые, онкологические и сахарный диабет 2 типа. 

## Литература





1. Haslam D.W., Obesity //Lancet. 2005; 366: 1197-209.
2. Вирт А. Ожирение и метаболический синдром // Обзоры клинической кардиологии. 2006; №5: 2-10.
3. Шварц В. Воспаление жировой ткани и атеросклероз // Кардиология. 2009; №12: 80-6.
4. Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М: Медицинское Информационное Агентство, 2006. 456 с.
5. Padwal R., Rucker D., Li S.K., Curioni C., Lau D.C.W. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. BMJ published online 15 Nov 2007 doi:10.1136/bmj.39385.413113.25
6. James W.P., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial // Lancet. 2000; 356: 2119.
7. Scholze J. Sibutramine in clinical practice – a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters. Dtsch Med Wochenschr. 2002; 127 (12): 606-610.
8. Finer N., Bloom S.R., Frost G. et al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obesity metab., 2000; 2: 105-112.
9. Бутрова С.А. Применение сибутрамина (Меридиа) в терапии больных сахарным диабетом типа 2 // Клиническая фармакология. 2001; 10(2): 70-5.
10. Недогада С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А. и др. Возможности монотерапии сибутрамином при сочетании артериальной гипертензии и ожирения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (4): 23-27.
11. Scholze J., Grimm E., Herrmann D. et al. Optimal treatment of obesity related hypertension: the Hypertension Obesity Sibutramine (HOS) study. Circulation 2007; 115(15): 1991-8.



Когда  
стройность  
означает  
здоровье!

Меридиа® 

Клинически доказано:

-  Эффективное снижение и длительное удержание веса<sup>1</sup>
-  Нормализация липидного обмена и повышение чувствительности к инсулину<sup>2</sup>
-  Улучшение репродуктивного здоровья<sup>3</sup>
-  Высокая безопасность применения, подтвержденная в более чем 100 исследованиях

10 лет клинической практики  
19 миллионов пациентов  
80 стран мира

Есть средство  
есть меньше!

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

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

Информация для медицинских сотрудников (не для пациентов).

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

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

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

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

 **Abbott**  
A Promise for Life

Е.В. БИРЮКОВА  
МГМСУ

# Неалкогольная жировая болезнь печени: современные возможности лечения

*В последние годы все большее внимание врачей привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) ввиду увеличения заболеваемости населения. Понятие НЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени – от жирового гепатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до фиброза с возможным исходом в цирроз, развивающихся вследствие воздействия различных факторов у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (6, 8, 12). В большинстве случаев стеатоз печени полностью обратим при условии устранения причин, ведущих к развитию заболевания. Иначе говоря, своевременная диагностика и лечение жирового гепатоза позволяют предотвратить воспалительный процесс (НАСГ) и формирование фиброзных изменений и печеночной недостаточности, лечить которые намного сложнее.*

**Н**аучное развитие проблема НЖБП получила в 1990-е гг., когда в клинических исследованиях были получены данные о широкой распространенности неалкогольного стеатоза печени, а НАСГ был описан как самостоятельная нозологическая единица (6, 8).

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что НЖБП встречается в основном у взрослых в 17-33% случаев (8, 18, 21). Заболевание выявляют во всех возрастных группах, но значительно чаще у женщин, особенно в среднем и пожилом возрасте. В настоящее вре-

мя ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД 2) считают независимыми факторами риска прогрессирования НЖБП, которая рассматривается как один из компонентов метаболического синдрома. Атерогенные нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) тоже часто наблюдаются при НЖБП – в 20-81% случаев (16, 18). При ожирении заболевание встречается в 55-74% случаев, частота его возрастает при морбидных формах до 70-93%. Стеатоз печени и НАСГ развиваются соответственно у 95% и 36% больных с ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> (11).

Неалкогольный стеатогепатит часто наблюдается у больных с ожирением, подвергавшихся бариатрическим вмешательствам (8). Так, после операции по наложению еюноилеального анастомоза функция печени нарушается в 40% случаев (18). Среди больных СД 2 НЖБП диагностируют в 50-78% случаев (5, 6, 8).

В последние годы наблюдается тревожная тенденция к увеличению частоты НЖБП среди детей. По имеющимся данным, она встречается примерно у 2-3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением (20).

Дополнительный фактор риска НЖБП – питание с высоким содержанием жира (более 30-35%). Доказано, что несбалансированное питание выступает в роли независимого фактора риска развития дистрофических изменений в печени (8, 9).

Патогенетические механизмы развития НЖБП остаются до конца неясным. Современная модель патогенеза НЖБП представлена теорией «двух ударов» (рисунок 1), обуславливающих развитие гепатостеатоза («первый удар») и последующее формирование под влиянием патологических факторов НАСГ («второй удар») (4, 9, 19).

По данным литературы, инсулинорезистентность (ИР) представляет ключевое нарушение в развитии НЖБП (1, 12, 19). Начальный этап развития заболевания – «первый удар» – накопление в цитоплазме гепатоцитов липидов связан в первую очередь с ИР печени, характеризующейся гиперинсулинемией в портальной крови. Гиперинсулинемия вызывает повышенный липолиз, неконтролируемый глюконеогенез, влияет на функцию митохондрий (5, 19).

Интенсивный липолиз, особенно в условиях избыточного отложения висцерального жира, приводит к повышенной продукции свободных жирных кислот (СЖК), которые вследствие анатомо-топографических особенностей поступают через систему воротной вены в печень. Повышению образования СЖК способствует их неадекватная эстерификация, а также снижение активного захвата и последующей задержки СЖК в адипоцитах, что приводит к отложению в печени избытка триглицеридов. О жировой дистрофии печени говорят, когда количество липидов превышает 5% от ее массы, при НЖБП содержание жира

может достигать 40% от массы печени (12).

Последствия избыточной продукции СЖК сводятся к нарушению компенсаторного окисления СЖК и, как следствие, активацией неокислительных путей метаболизма с образованием метаболитов, оказывающих липотоксическое действие на печень. Показано, что избыточное накопление висцерального жира положительно коррелирует с содержанием триглицеридов в печени и снижением чувствительности гепатоцитов к инсулину (19). Увеличение доставки СЖК усугубляет гепатическую ИР и способствует синтезу и секреции печенью ЛНОНП, т.е. интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеидов.

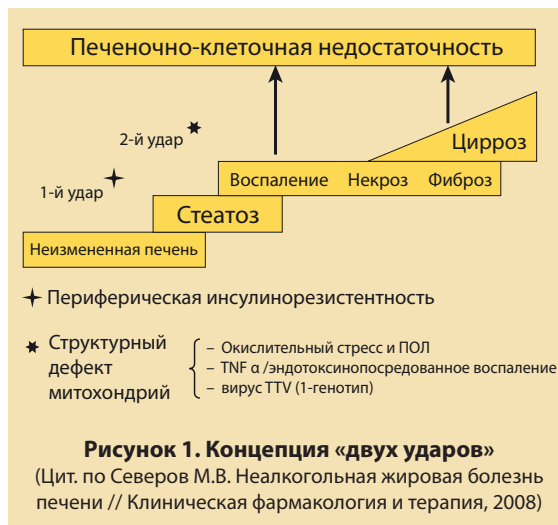
Гиперинсулинемия стимулирует избыточный липогенез *de novo*, так как инсулин может стимулировать ферменты липогенеза через фактор транскрипции регуляторно связывающий стерол протеин-1с (SREBP-1с) даже в условиях ИР. Активация SREBP-1с, индуцированная гиперинсулинемией, увеличивает активность малонил-КоА, тормозящего окисление СЖК, таким образом способствуя накоплению триглицеридов в печени (2, 19).

При стеатозе печени снижается устойчивость гепатоцитов к действию повреждающих факторов. Факторами, вызывающими воспалительный процесс, считают нарушение метаболизма и окисления липидов в клетках, токсическое действие избытка СЖК, а непосредственными причинами гибели гепатоцитов, фиброза – перекисное окисление липидов (ПОЛ) и оксидативный стресс, цитокиновый ответ и индукцию Fas-лигандов (рисунок 2) (1, 5, 13).

Появляется все больше научных данных, свидетельствующих о ведущей роли в этом процессе повреждения и дисфункции митохондрий, приводящих к повышению продукции реактивных форм кислорода (РФК), которые участвуют в реализации механизмов оксидативного стресса (5, 9, 19). РФК вызывают активацию провоспа-

лительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда, обладают прямым цитотоксическим действием на гепатоциты, активируют их апоптоз. ПОЛ индуцирует образование ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, тканевой фактор роста  $\beta$ , интерлейкин-8, и приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты ПОЛ (4-гидроксиноненал и малондальдегид) – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов (1, 12).

Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи развития воспалительных изменений и фиброза в печени при ИР. Вначале жир накапливается в цитоплазме гепатоцитов, оттесняя ядро к периферии клетки. Деструкция гепатоцитов является причиной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и лимфоцитов – запускается хроническое воспаление, которое становится важнейшим независимым факто-

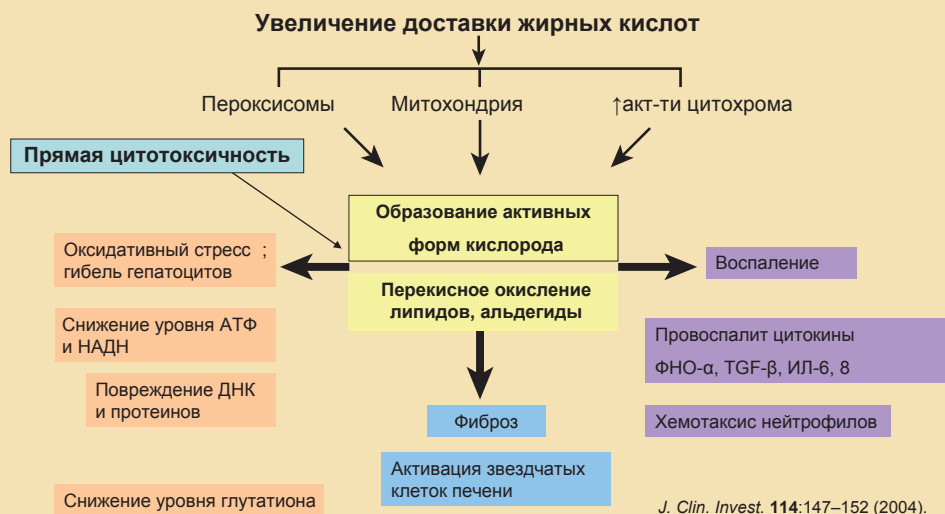


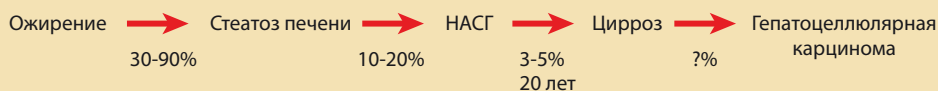
ром прогрессирования жировой дистрофии до стеатогепатита и фиброза печени.

Список факторов, участвующих в формировании стеатогепатоза, достаточно обширен (хотя отдельно каждый из них наблюдается достаточно редко), к числу которых относятся (6, 8, 9):

- лекарственные препараты с гепатотоксическим потенциалом;
- синдром мальабсорбции, развивающийся при наложении илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропла-

## Окисление жира – путь к воспалению





**Рисунок 3. Естественное течение неалкогольной жировой болезни печени**

(Цит. по Северов М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия, 2008)

стики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки;

- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания, особенно хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит;

- быстрое похудение;
- длительное (свыше 2 недель) парентеральное питание, не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров;

- синдром избыточного бактериального обсеменения кишечника (на фоне дивертикулеза тонкой кишки);

- абеталипопротеинемия;
- липодистрофия конечностей;
- болезнь Вебера-Крисчена;
- болезнь Коновалова-Вильсона.

Частота развития НЖБП вследствие прямого влияния фармакотерапии не превышает 5%, и препараты, способные привести к этому в режиме монотерапии, известны. Например, повышенное отложение жира в печени возможно на фоне приема амиодарона, глюкокортикоидов, верапамила, нифедипина, ацетилсалициловой кислоты, изониазида, рифампицина, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств.

У больных с лекарственным ожирением печени избыточное отложение липидов определяется как в гепатоцитах, так и в клетках Купфера. Риск НЖБП увеличивается при полифармакотерапии в случае одновременного приема препаратов, обладающих неблагоприятным лекарственным взаимодействием с точки зрения конкуренции за ферменты цитохрома Р-450 или транспортеры, обеспечивающие поступление веществ в гепатоцит или их перемещение в цитозоле.

Клинически НЖБП характеризуется мало- и бессимптомным течением, не зависящим от степени активности заболевания (6, 7, 12). Пациенты редко предъявляют жалобы, или они не специфичны даже на развернутой стадии заболевания. Наиболее распространенный симптом – астения, реже наблюдается чувство дискомфорта, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с провоцирующими факторами. Характерна избыточная масса тела.

Согласно данным литературы, проявления заболевания ограничиваются незначительным увеличением размеров печени (50-75%)

при пальпации, в ряде случаев может встречаться спленомегалия (6, 12, 19). У некоторых пациентов снижается мышечная масса. На стадии цирроза печени обнаруживаются признаки портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.

Известны два типа морфологической картины гепатостеатоза (1, 7, 12). Чаще встречается так называемое крупнокапельное отложение жира, для которого характерно наличие в гепатоците одной большой вакуоли жира, оттесняющей ядро к периферии клетки. Реже наблюдается мелкокапельный стеатоз, ассоциированный с повреждением митохондрий, которому присуще наличие множества мелких вакуолей жира вокруг ядра гепатоцита, сохраняющего центральное положение в клетке. У больных с НАСГ в ткани печени одновременно отмечается картина паренхиматозного воспаления с баллонной дегенерацией гепатоцитов, появлением телец Мэллори и перисинусоидальным фиброзом.

Функциональные пробы печени у больных жировым стеатозом чаще нормальные; при НАСГ активность ферментов цитолиза и холестаза обычно повышена. НЖБП является наиболее частой причиной случайно обнаруженного изменения печеночных проб, обусловливающей от 60 до 90% всех случаев (12). Биохимический анализ крови обнаруживает умеренное повышение уровня АЛТ/АСТ (в 1,5-3 раза выше верхней границы нормы), в ряде случаев активность АЛТ оказалась выше активности АСТ; напротив, для алкогольного гепатита характерно обратное соотношение между аминотрансферазами. Фактором риска развития фиброза печени считается соотношение АСТ и АЛТ более 1,0. Активность щелочной фосфатазы изменяется менее чем у половины больных, концентрация альбумина в крови почти всегда остается нормальной. Часто определяются гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и нарушения липидного спектра, тогда как гипербилирубинемия, снижение протромбинового ин-

**Тиогамма® – препарат тиоктовой кислоты, который выпускается в различных лекарственных формах, содержащих 600 мг тиоктовой кислоты (флаконах, таблетках, ампулах). Следует подчеркнуть, что Тиогамма® – единственный препарат, который выпускается во флаконах для внутривенных инфузий, готовых к употреблению и содержащих эффективную дозу тиоктовой кислоты 600 мг, т.е. не требуется дополнительное разведение концентрата, что обеспечивает дополнительные удобства и безопасность препарата, поскольку доза его в растворе стандартизована.**

# Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**  
Готовый раствор для инфузий во флаконах.
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

**Надежно. Удобно. Безопасно.**



**Вёрваг Фарма**

Мы лечим осложнения диабета

декса встречаются редко (5, 7).

У больных НЖБП, по определению, должно быть исключено злоупотребление алкоголем. В сомнительных случаях, когда сбор анамнеза не позволяет исключить воздействие данного фактора, дополнительную информацию дают высокий уровень гамма-глутаминтрансферазы, ферритина и преобладание подъема АСТ, что свидетельствует в пользу злоупотребления алкоголем.

Стоит остановиться на том факте, что хотя НАСГ протекает доброкачественно и бессимптомно, почти в половине случаев отмечается прогрессирование процесса – у 1/6 части пациентов развивается цирроз печени (рисунок 3). Никакие клинико-лабораторные и гистологические данные не позволяют четко предсказать вероятность прогрессирования и выделить больных со стабильным и прогрессирующим поражением органа.

К клинически значимым факторам риска фиброза печени (по данным биопсий) относятся пожилой возраст пациента, значительно повышенный ИМТ, СД 2, со стороны лабораторных показате-

лей – повышенная концентрация АЛТ, гипертриглицеридемия, гипергликемия (5, 6, 12).

Факторы риска прогрессирования НЖБП с развитием фиброза:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- индекс массы тела > 28 кг/м<sup>2</sup>;
- увеличение активности АЛТ вдвое и более;
- уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- наличие артериальной гипертензии;
- сахарный диабет 2 типа;
- НОМА-IR более 5.

К ультразвуковым признакам НЖБП относятся дистальное затухание эхо-сигнала; диффузная гиперэхогенность печени; увеличение эхогенности паренхимы печени; стертость (нечеткость) сосудистого рисунка и умеренная гепатомегалия. Однако диагностика НАЖБ при помощи УЗИ может считаться надежной, когда стеатозом охвачено более одной трети всей печени (7, 12).

#### ТАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение НЖБП предполагает снижение массы тела пациента и

коррекцию метаболических нарушений (3, 5, 12). Необходимо признать значительную роль изменения стиля жизни – характера питания и оптимальной физической активности в соответствии с широко известными клиническими рекомендациями. Умеренное, постепенное уменьшение массы тела (на 0,5-1 кг в неделю) на фоне гипокалорийной диеты, снижение потребления жира сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных и гистологических показателей даже на стадии воспаления. Следует помнить, что резкое похудение может привести к ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени (1, 12).

Фармакотерапия НЖБП в настоящее время активно разрабатывается. Выбор оптимальной тактики фармакотерапии НЖБП определяется многофакторным генезом болезни, и среди препаратов особое внимание привлекают те, которые обладают мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием (3, 15).

Тиоктовая кислота является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и α-кетоглутаровой кислоты до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) и выполняет несколько важных физиологических функций в организме. Прежде всего это регуляция образования клеточной энергии, связанной с углеводным, жировым обменом и метаболизмом холестерина. Облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А, тиоктовая кислота обладает положительным липотропным действием. Кроме этого, тиоктовая кислота мобилизует жир из депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене, усиливает усвоение аминокислот, синтез глюкозы и белка в печени (2, 10, 15).

**Тиоктовая кислота является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и α-кетоглутаровой кислоты до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) и выполняет несколько важных физиологических функций в организме. Прежде всего, это регуляция образования клеточной энергии, связанной с углеводным, жировым обменом и метаболизмом холестерина. Облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А, тиоктовая кислота обладает положительным липотропным действием. Кроме этого, тиоктовая кислота мобилизует жир из депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене, усиливает усвоение аминокислот, синтез глюкозы и белка в печени.**



Мощное антиоксидантное действие тиоктовой кислоты состоит в непосредственной инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты от радикалов (глутатион, витамин С, Е), иначе говоря, она обладает двойным антиоксидантным действием (3, 10). Восстановленная форма – дигидролипоевая кислота – служит донором электронов для восстановления витамина С, Е и глутатиона. Альфа-липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярный уровень глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови (15). Тиоктовая кислота обладает целым рядом эффектов, способствующих нормализации метаболических процессов в печени: подавление ПОЛ; восстановление структур и функций клеточных мембран гепатоцитов и повышение окисления жирных кислот и ацетата. Назначение тиоктовой кислоты при НЖБП патогенетически оправдано и в силу антифибротического, противовоспалительного эффекта препарата.

Учитывая ведущую роль ИР в патогенезе НЖБП, важным механизмом является обеспечение нормальной чувствительности тканей к инсулину (5, 19). Восстановление чувствительности


тканей к инсулину способствует также сохранности инсулиносекреторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Применение тиоктовой кислоты сопровождается усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию транспортеров глюкозы и внутриклеточный транспорт глюкозы, повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину, иначе говоря, способствует преодолению ИР (2, 10, 15). Механизмы влияния тиоктовой кислоты на ИР требуют дальнейшего изучения.

В исследовании показано, что тиоктовая кислота снижает накопление липидов в скелетных мышцах путем активации аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК) – ключевого фермента, обеспечивающего наряду с другими ферментами нормальный метаболизм в тканях. Обнаружено, что применение тиоктовой кислоты уменьшает гепатостеатоз и экспрессию сигнального стерол-связывающего протеина-1с (SREBP-1с), повышает фосфорилирование АМПК в печени и культуре печеночных клеток, ингибирует ДНК-связанную активность и транскрипционную активность протеина-1 и печеночного X-рецептора (2, 16, 17).

Тиогамма® – препарат тиоктовой кислоты, который выпускается в

различных лекарственных формах, содержащих 600 мг тиоктовой кислоты (флаконах, таблетках, ампулах). Следует подчеркнуть, что Тиогамма® – единственный препарат, который выпускается во флаконах для внутривенных инфузий, готовых к употреблению и содержащих эффективную дозу тиоктовой кислоты 600 мг, т.е. не требуется дополнительное разведение концентрата, что обеспечивает дополнительные удобства и безопасность препарата, поскольку доза его в растворе стандартизована.

Лечение НЖБП начинают с внутривенной инфузии тиоктовой кислоты (Тиогамма®, 600 мг/сут.) в течение двух недель. В дальнейшем переходят на пероральный прием препарата Тиогамма по 1 таблетке в день (600 мг тиоктовой кислоты) в течение 2-6 месяцев. Во время лечения необходимо строго воздерживаться от приема алкоголя.

В заключение следует отметить, НЖБП является важной клинической проблемой, особенно среди пациентов, страдающих ожирением, СД 2. Особая роль в лечении этого широко распространенного заболевания, наряду со снижением массы тела, принадлежит положительным метаболическим эффектам препарата тиоктовой кислоты. 

## Литература

- Буверов А.О. «Жирная печень»: причины и последствия // *Consilium Medicum*, 2007; 9 (9): 74-9.
- Бутрова С.А., Елисеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные проблемы // *Ожирение и метаболизм*, 2007; 2(11).
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Бращенкова А.В., Кравчук Ю.А. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Формирование стандартов терапии // *Consilium Medicum*, 2007; 9(9): 79-83.
- Мухин Н., Северов М.В., Лопаткина Т.Н. Неалкогольный стеатогепатит с исходом в цирроз печени // *Врач*, 2004; 12: 13-6.
- Северов М.В. Неалкогольный жировая болезнь печени // *Клиническая фармакология и терапия*, 2008; 17(1): 11-6.
- Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение // *ПМЖ*, 2005; 7 (2): 61-6.
- Павлов Ч., Бакулин И. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // *Врач*, 2007; 10: 24-28.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology*, 2005; 42: 44-52.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study // *Hepatology*, 2007; 46: 1387-91.
- Bilks A., Wlodec L. Lipic acid – the drug of the future? *Pharmacol Rep* 2005; 57: 570-7.
- Browning J.S., Szczepaniak L.S., Dobbins L.S. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology*, 2004; 40: 1387-95.
- Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin. Liver. Dis.* 2004; 24: 3-20.
- Donnelly K.L., Smith C.I. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J Clin. Invest.*, 2005; 115: 1343-1351.
- Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // *Hepatology*, 2006; 2 (Suppl 1); 99-112.
- Jesudason E.P., Masilamani J.G., Jebaraj C.E. et al. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system. *Mol Cell Biochem.* 2008; 313 (1-2): 113-23.
- Méndez-Sánchez N., Arrese M., Zamora-Valdés D., Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease *Liver International.* 2007; 4(27): 424-33.
- Park K.G., Min A.K., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // *Hepatology*, 2008; 48(5): 1477-86.
- Pendino G., Mariano A., Surace P. et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population based survey in a Mediterranean town // *Hepatology*, 2005; 41: 1151-59.
- Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. Nonalcoholic Fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med*, 2009; 9: 299-314.
- Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? // *J. Hepatol.*, 2007; 6: 1133-42.
- Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*, 2007; 30: 1212-18.

# ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) – хроническое, прогрессирующее и в настоящее время неизлечимое заболевание – приобрел в последние десятилетия эпидемиологический характер распространения в популяции. Количество пациентов, страдающих СД 2 типа, в мире прогрессивно увеличивается, что связано не только с изменением образа жизни людей, характеризующемся снижением физической активности и нарастанием ожирения вследствие более калорийного питания, но и с деятельностью ВОЗ, изменившей критерии диагностики заболевания после проведения интенсивных скрининговых программ по выявлению сахарного диабета. Обсудить этот и многие другие актуальные вопросы эндокринологии, а также поделиться своим опытом врачи Самарской области могли в ходе состоявшейся 24 марта 2010 года в Самаре научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в эндокринологии: современная стратегия и тактика ведения пациента» в рамках образовательного проекта «Здоровье».

Помимо самарских специалистов, в конференции приняли участие и гости из Москвы и Казани. Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области и Группа компаний «Медфорум».

Уровень глюкозы плазмы крови натощак (FPG) > 7,0 ммоль/л признан главным диагностическим параметром при скрининге на сахарный диабет. В настоящее время в клинической практике используют 5 основных групп пероральных сахароснижающих средств. Единственной группой препаратов, влияющих на оба звена патогенеза СД типа 2, являются препараты сульфонилмочевины (ПСМ), что предполагает их эффективность. «Действительно, в клинической практике ПСМ используются с середины 1950-х годов и являются наиболее широко применяемыми средствами. Приблизительно 70% больных СД 2 типа в Европе получают ПСМ в качестве монотерапии», – отметила в своем выступлении «Ключевые аспекты управления сахарным диабетом 2 типа на этапе комбинированной терапии» **Т.Ю. Демидова**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ДПО РМАПО. «Эта группа препаратов действует за счет стимуляции се-



Президиум конференции возглавила главный эндокринолог Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии СамГМУ Н.И. Вербовая

креции инсулина  $\beta$ -клетками и снижения резистентности к гормону в периферических тканях, благодаря чему восстанавливается нарушенная обратная связь между секрецией инсулина и чувствительностью к нему. Многочисленные исследования, включая и UKPDS, показали большую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией в профилактике сердечно-сосудистой летальности. Наиболее приемлемой представляется комбинация ПСМ, преимущественно стимулирующих секрецию инсули-

на, с препаратами, снижающими инсулинорезистентность, такими как метформин и тиазолидиндионы. По данным UKPDS, комбинация ПСМ с метформином снижала FPG на 3,0 ммоль/л и HbA1c на 2% по сравнению с группой монотерапии. Комбинация ПСМ и метформина в группе интенсивной терапии назначалась при невозможности достижения адекватного контроля гликемии (FPG < 6,0 ммоль/л) на высших дозах ПСМ. В этой группе пациентов через 10 лет от начала терапии только в 7% случаев были показания для перевода на инсулинотерапию, тогда как в группе

# «ЗДОРОВЬЕ» В САМАРЕ


монотерапии в инсулинотерапии нуждалось 36% пациентов. Прогрессивное снижение эффективности монотерапии обусловлено тем, что при данной тактике мы влияем только на одно звено патогенеза сахарного диабета 2 типа (либо на секрецию инсулина, либо на чувствительность к нему), ожидая опосредованного эффекта на второй уровень дефекта по закону обратной связи. Снизить прогрессирующую неэффективность терапии можно комбинацией препаратов двух различных групп, каждый из которых эффективно влияет на одно из двух патогенетических звеньев», – утверждала Т.Ю. Демидова. Также на конференции выступила **Н.А. Петунина**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова, с докладом «Современные технологии лечения сахарного диабета 2 типа».

В докладе «Сахарный диабет у пожилых» **А.О. Поздняк**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ДПО Казанской государственной медицинской академии, отметил: «Мы ожидаем резкого увеличения количества больных сахарным диабетом. В развитых

странах это прежде всего люди старшей возрастной группы. Официальный прогноз: в России к 2025 году число больных сахарным диабетом составит почти 5 млн. Но реальные цифры будут гораздо выше. Опасность такого бурного прогрессирования распространенности СД 2 типа кроется в нарастании сердечно-сосудистой летальности, поскольку развитие сахарного диабета сопровождается 2-3-кратным возрастанием кардиоваскулярной патологии».

**Н.В. Спиридонова**, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета, представила доклад «Проблема гиперпролактинемии в практике гинеколога-эндокринолога». «Избыточная секреция пролактина – гиперпролактинемия (ГП) – один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов. Обычно ГП развивается у женщин в возрасте 20-45 лет, чаще после родов, аборт, или сопровождается бесплодием. При длительном течении болезни нередко формируются аденомы гипофиза и на первый план выходят симптомы

гиперкортицизма. Чем раньше выявляется заболевание, тем менее выражены клинические симптомы и тем эффективнее лечение. Клинические симптомы вторичной ГП определяются прежде всего признаками основного заболевания. Чаще вторичная ГП развивается при гипотиреозе. Медикаментозная терапия ГП на сегодня является методом выбора. Однако немаловажное значение имеет и риск индукции опухолевых процессов в молочных железах у пациенток с отягощенной онкологической наследственностью, что часто не позволяет проводить гормональную терапию продолжительное время, необходимое для достижения полного клинического эффекта», – сообщила Н.В. Спиридонова.

В работе конференции принимали участие не только эндокринологи, но и терапевты. Ведь именно к ним обращаются пациенты в первую очередь. Всем докторам по итогам мероприятия выданы сертификаты – документальное подтверждение об участии – и начислены баллы. Эти баллы в течение 5 лет, от аттестации до аттестации, накапливаются. Получить баллы можно также за проведение мастер-классов по специальности, публикацию научных статей и т.д. Если врач будет набирать нужное количество баллов, это денежно стимулируется. Эти действия направлены на повышение уровня образования врачей, на заинтересованность в новых знаниях и внедрении их в свою работу. Например, западные врачи в течение 5 лет собирают 250 баллов, т.е. за год надо набрать 50. В Самарской губернии система непрерывного профессионального образования только внедряется, и цифры пока ниже. 



В работе конференции приняли участие около 150 врачей – эндокринологи, терапевты, врачи общей практики и другие специалисты здравоохранения из Самары, Тольятти, Сызрани, Новокуйбышевска и других городов Самарской области

*Материал подготовила региональный корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» А. Бардина (Самара)*

## Ольга Васюткова: «Наиболее перспективная финансирование программ



Главный эндокринолог Департамента здравоохранения Тверской области, заведующая Областным диабетологическим центром (ОДЦ) областной клинической больницы **Ольга Алексеевна Васюткова**

### **Ольга Алексеевна, охарактеризуйте, пожалуйста, структуру эндокринологической службы региона.**

Эндокринологическая помощь населению Тверской области оказывается в двух специализированных стационарных отделениях – областной клинической больницы (40 коек) и городской больницы № 6 г. Твери (20 коек). В ряде центральных районных больниц (ЦРБ) области – во Ржеве, Удомле, Вышнем Волочке – на базе терапевтических отделений функционируют специализированные койки для эндокринологических больных. Амбулаторный прием эндокринологов ведется в поликлиниках областного центра и в 10 ЦРБ региона. Вследствие дефицита кадров в большинстве районов области эндокринологических больных наблюдают терапевты, врачи общей практики и при наличии заболеваний направляют их в поликлиники областной клинической больницы (ОКБ) и межрайонных центров. С 1999 г. в ОКБ работает специализированный центр для оказания амбулаторной медицинской помощи больным с сахарным диа-

О современных проблемах эндокринологии и системе оказания эндокринологической помощи населению Тверской области региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» Татьяне Тюриной рассказала главный эндокринолог Департамента здравоохранения Тверской области, заведующая Областным диабетологическим центром областной клинической больницы **Ольга Алексеевна Васюткова**.

бетом – Областной диабетологический центр. Для обследования и лечения этих пациентов важен мультидисциплинарный подход, поэтому в центре ведет прием команда врачей смежных специальностей, в которую входят диабетолог, кардиолог, невролог, офтальмолог, хирург-подиатр и врач функциональной диагностики. Такой подход позволяет обеспечить не только комплексное обследование пациентов, но и раннюю диагностику поздних осложнений сахарного диабета. Особенности клинических проявлений осложнений, отсутствие жалоб у пациентов при выраженных изменениях со стороны органов-мишеней требуют динамического наблюдения больных сахарным диабетом специалистами, прошедшими подготовку по диабетологии. Обследованием и лечением детей региона с эндокринными заболеваниями занимается Детский эндокринологический центр.

### **Какова распространенность эндокринной патологии в Тверском регионе?**

В 2009 г. на территории Тверской области было зарегистрировано 60964 пациента с патологией эндокринной системы. По данным статистики, распространенность эндокринных заболеваний в регионе составила 5590,2 на 100 тыс. населения (в РФ – 5759,6, а в ЦФО – 5504,4 на 100 тыс. на-

селения). Ежегодно наблюдается тенденция увеличения числа эндокринологических больных на  $7,53 \pm 2,7\%$ . Удельный вес каждой нозологии в общей структуре эндокринной патологии в 2009 г. составил: сахарный диабет – 52,12%, заболевания щитовидной железы – 28,1%, гипоталамо-гипофизарной системы – 0,44%, надпочечников – 0,11%, ожирение 2 ст. без нарушений углеводного обмена – 10,23%.

### **Известно, что в нашей области распространена патология щитовидной железы, что связано с недостатком йода в почве и воде. Существуют ли программы профилактики этих заболеваний?**

Всего на территории региона на 1 января 2009 г. было зарегистрировано 22667 пациентов с патологией щитовидной железы. Структура заболеваний по нозологиям распределяется следующим образом: узловой коллоидный зоб (26,7%), первичный гипотиреоз (18,6%), диффузный эндемический зоб (17,4%), тиреоидиты (17,1%), ДТЗ (4,61%), рак щитовидной железы (3,37%), узловой токсический зоб (1,78%), фолликулярная аденома щитовидной железы (0,87%). В течение 2006-2008 гг. в области было отмечено увеличение числа впервые зарегистрированных случаев заболеваний щитовид-

# профилактика эндокринной патологии – диспансеризации населения»

ной железы за счет реализации программы диспансеризации работающего населения в рамках национального проекта «Здоровье». Есть районы, в которых регистрируется традиционно высокая заболеваемость патологией щитовидной железы – в частности Вышневолоцкий, Калязинский, Конаковский, Торжокский, Торопецкий и Удомельский. Скорее всего, это связано с наличием в медучреждениях этих районов эндокринологов, более доступной диагностикой, а также экологическими факторами – ионизирующим излучением и загрязнением окружающей среды химическими реагентами.

В Тверском регионе регистрируется легкая йодная недостаточность. Профилактика эндемического зоба осуществляется путем восполнения йодного дефицита. Наиболее эффективной признана индивидуальная профилактика – употребление препаратов йода в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Норма ежедневного приема йода для взрослого человека должна соответствовать 150 мкг, для ребенка от 2 до 6 лет – 90 мкг, для детей в возрасте от 7 до 12 лет – 120 мкг, для беременных и кормящих женщин – 250-300 мкг в сутки. Только при соблюдении этих нормативов возможно влияние на эндемическую ситуацию в Тверской области.

К группам высокого риска развития йододефицитных заболеваний относятся дети, беременные и кормящие женщины. Активную профилактику йодного дефицита у нас в настоящее время осуществляют акушеры-гинекологи, назначающие йодсодержащие препараты беременным женщинам. С целью ранней диагностики заболеваний щитовидной железы необходимо проводить массовую диспансеризацию населения, однако в прошлом году эндокринологи не были включены в бригады

специалистов, занимающихся профилактическими осмотрами.

## Одно из наиболее социально значимых эндокринных заболеваний – сахарный диабет. Как обстоят дела в Тверской области с его диагностикой и лечением?

По данным областного регистра больных сахарным диабетом за 2009 год, на территории Тверского региона было зарегистрировано 32290 больных с нарушениями углеводного обмена. Распространенность сахарного диабета 1 типа составила 222,14 на 100 тыс. населения (заболеваемость – 6,13 на 100 тыс. населения), сахарного диабета 2 типа – 2092,65 на 100 тыс. населения (заболеваемость – 175,33 на 100 тыс. населения). В 2000-2009 гг. наблюдалось ежегодное увеличение числа больных сахарным диабетом в среднем на 5-6%.

Течение сахарного диабета несет в себе опасность развития серьезных осложнений – ретинопатии, нефропатии, нейропатии, ИБС, синдрома диабетической стопы, артериальной гипертензии. По данным регистра, число случаев выявления поздних осложнений сахарного диабета на ранних стадиях увеличилось в среднем на 15%. Этого удалось достичь благодаря внедрению современных методов диагностики. Областной диабетологический центр (ОДЦ) располагает современным диагностическим оборудованием для проведения суточного мониторинга глюкозы, ЭКГ и АД, ЧПЭС для диагностики безболевых форм ишемии миокарда, электроретинографии, флюоресцентной ангиографии сетчатки глаза, УЗ-доплерографии сосудов, электронной ангиографии, определения гликированного гемоглобина и микроальбуминурии. В 2005 г. в ОДЦ был открыт кабинет «Диабетическая стопа». В 2008 г. все

лечебные учреждения города и области были оснащены приборами для определения гликированного гемоглобина.

Из общего числа больных сахарным диабетом 25% проводится инсулинотерапия, 68% больных получают таблетированные сахароснижающие препараты, для 7% пациентов основным методом лечения является диета. Необходимо отметить увеличение больных диабетом 2 типа, получающих лечение препаратами инсулина, с 3807 в 2007 г. до 4899 в 2009 г. (+ 28,7%). Своевременный перевод пациентов с сахарным диабетом 2 типа на лечение препаратами инсулина является прогрессивной тенденцией в диабетологии. Лечение препаратами аналогов инсулина человека получают 24% больных.

Одним из высокотехнологичных методов лечения диабета является инсулинотерапия с помощью автоматических дозаторов – инсулиновых помп. В июне 2009 г. на базе ОДЦ был открыт Центр помповой инсулинотерапии, в котором проводится установка этих аппаратов и динамическое наблюдение за пациентами. Для того чтобы больной оценил преимущества метода, возможна установка демонстрационной помпы на несколько месяцев. Однако этот дорогостоящий метод лечения могут себе позволить немногие пациенты, всего в настоящее время у нас их около 30 человек.

## Расскажите, пожалуйста, о работе школ диабета.

Обучение больных сахарным диабетом – один из основных компонентов лечения этого заболевания. Школы диабета функционируют в ОДЦ, а также в ЦРБ городов Ржева и Удомли. В ближайшее время планируется открытие такой Школы на базе поликлиники № 8 г. Твери. В Детском эндокринологическом центре работает



Школа диабета для детей. Пациентов с диабетом необходимо обучать контролировать течение своего заболевания соответственно типу диабета, степени выраженности осложнений, сопутствующим заболеваниям, возрасту. В соответствии с рекомендациями Эндокринологического научного центра, занятия проводятся по двум дифференцированным курсам для групп пациентов с СД 1 и 2 типа. Обучение проходит с использованием наглядных пособий, средств самоконтроля и учебных фильмов. В течение 5 занятий больные получают знания о правилах питания, проведения самоконтроля, профилактики и лечения осложнений диабета, самостоятельной коррекции доз сахароснижающих препаратов. Занятия в Школах диабета проводятся специалистами-диабетологами, прошедшими специальную подготовку, в интерактивном режиме, в форме беседы за «круглым столом», что создает благоприятную психологическую атмосферу. Ежегодно в Школах диабета обучается до 700 пациентов. Мы провели оценку эффективности обучения в Школе диабета по разным параметрам. Основным из них являлся метаболический контроль. При повторном обучении минимальные значения уровня глюкозы крови составили  $5,1 \pm 0,15$  мМ, при первичном –  $3,4 \pm 0,15$  мМ. Максимальные показатели гликемии у обучающихся впервые –  $16,6 \pm 0,34$  против  $14,1 \pm 0,47$  мМ у обратившихся повторно. По анализу HbA1c было выявлено значительное его преобладание у впервые обученных –  $10,3 \pm 0,87\%$  по сравнению с обратившимися повторно –  $7,6 \pm 0,47\%$ . Уровень холестерина плазмы у обучаемых впервые и у повторно обученных составил  $5,5 \pm 0,06$  и  $5,0 \pm 0,08$  мМ соответственно.

### **Какая профилактическая работа по предупреждению заболеваемости сахарным диабетом проводится в регионе?**

Социальная значимость сахар-

ного диабета проявляется в том, что для этих больных характерна высокая доля инвалидизации, причем в последние годы она неуклонно повышается. Так, если в 2005 г. доля инвалидов среди них составила 23,2%, то в 2009 г. – 44,1%. Хорошо известно, что на долю сахароснижающих препаратов приходится лишь 10% от полного объема затрачиваемых средств, а 90% затрат – это расходы на лечение осложнений, госпитализацию, операции, социальные пособия для больных диабетом и т.д. Большое значение в связи с этой грустной статистикой имеет действенная профилактика заболевания среди населения. Ежегодно с 1999 года в рамках всемирного Дня диабета в ОДЦ проводится областной День диабета. Каждый из этих дней посвящается отдельной теме: «Синдром диабетической стопы», «Болезни сердца и сосудов», «Самоконтроль при диабете» и т.д. В мероприятиях, приуроченных ко Дню диабета, участвуют более 200 пациентов, что показывает необходимость психологического общения и поддержки для больных сахарным диабетом. В этот день организуются тематические лекции и выставки, викторины с розыгрышем призов. В последнее время наблюдается тенденция омоложения заболевания сахарным диабетом 2 типа. Сейчас это заболевание нередко впервые диагностируется у детей и подростков. Причины этой неблагоприятной тенденции – неправильное пищевое поведение, связанное с употреблением в пищу большого количества рафинированных углеводов, жиров, увеличением сети ресторанов быстрого питания, а также гиподинамия – в массе своей наши дети часами просиживают у компьютера, не занимаются спортом. В результате, как показывают осмотры, до 30% выпускников школ уже имеет избыточную массу тела. Если раньше средний возраст развития сахарного диабета 2 типа был старше 40 лет, то сейчас первые нарушения углеводно-

го обмена начинаются в более молодом возрасте. Большое значение имеет ранняя диагностика сахарного диабета и выявление пациентов на стадии предиабета путем расширения программ диспансеризации, повышения грамотности населения. Каждый человек, думающий о своем здоровье, должен хотя бы раз в год контролировать уровень глюкозы крови, знать ранние признаки заболевания. Факторы риска развития СД – ожирение, малоподвижный образ жизни, наличие родственников, страдающих сахарным диабетом, злоупотребление алкоголем, длительный прием ряда гипотензивных препаратов, сопутствующие заболевания эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта, кроме того, у женщин – многоплодная и осложненная беременность, рождение ребенка весом 4 кг и более, выкидыши и т.д. Профилактическая работа по предупреждению сахарного диабета должна включать в себя пропаганду здорового образа жизни среди населения в СМИ. Сейчас во многих странах большое внимание уделяется воспитанию правильного пищевого поведения для предупреждения развития сахарного диабета, особенно при наследственной предрасположенности. Необходимо развитие профилактических государственных программ, а у нас в городе открываются все новые рестораны одного из столпов фастфуда – «Макдональдс».

### **Как осуществляется лекарственное обеспечение эндокринологических больных?**

Необходимыми лекарствами бесперебойно обеспечиваются все эндокринологические больные. В частности, потребность пациентов в сахароснижающих препаратах удовлетворена в полном объеме. Больные сахарным диабетом, относящиеся к региональным льготникам, полностью обеспечиваются препаратами инсулина в рамках Закона Тверской области 23-30 «Об обеспечении лекарственными средствами и изде-

лиями медицинского назначения отдельных категорий граждан». В отношении таблетированных сахароснижающих препаратов проблемы бывают, но они решаются в рабочем порядке. Больные акромегалией в активной стадии (18 человек) получают лечение препаратами аналогов соматостатина. Все пациенты с несахарным диабетом обеспечиваются препаратами десмопрессина. Сложнее ситуация со средствами самоконтроля для больных диабетом. Глюкометрами и тест-полосками полностью обеспечены только дети, а взрослые пациенты – лишь на 15%. Эти средства закупаются в рамках долгосрочной целевой программы за счет финансирования из областного бюджета, которое имеет положительную тенденцию к росту.

#### Какие новые направления появились в области лечения эндокринологии?

В прошлом году за счет средств областного бюджета в рамках Закона Тверской области 23-30 «Об обеспечении лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения отдельных категорий граждан» мы получили уникальную возможность применения современного высокоэффективного препарата эксенатид – агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду (ГПП) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. Препарат обладает патогенетическим действием: он вызывает эффективное глюкозозависимое снижение уровня сахара крови, исключая гипогликемии, положительно влияет на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, нивелирует чувство голода, восстанавливает пул функционально активных бета-клеток поджелудочной железы. Терапия инъекциями препарата эксенатид проводилась 200 пациентам с сахарным диабетом 2 типа в амбулаторных условиях. Через 24 недели у пациентов в группе наблюдения отмечалось улучшение углеводного обмена, у больных была зафиксирована

положительная динамика показателей липидного спектра крови. Снижение массы тела наблюдалось у всех пациентов: индекс массы тела уменьшился с  $36,1 \pm 1,2 \text{ кг/м}^2$  до  $33,83 \pm 1,6 \text{ кг/м}^2$ . В 2010 г. в рамках Закона Тверской области 23-30 «Об обеспечении лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения отдельных категорий граждан» будут закуплены препараты ингибиторов ДПП-4, замедляющих деградацию собственного ГПП в организме человека. Широкое внедрение в практику этих высокоэффективных препаратов очень перспективно. Новые высокотехнологичные методы лечения больных с сахарным диабетом способны вывести диабетологию на более высокий уровень. Важное направление в лечении сахарного диабета – применение аналогов инсулина человека, позволяющих смоделировать работу здоровой поджелудочной железы в организме пациента, страдающего этим заболеванием. Удобство применения, улучшение гликемического контроля, снижение риска возникновения гипогликемий в конечном итоге приводит не только к профилактике развития и прогрессирования осложнений, но и к повыше-

нию качества жизни пациентов. Около 24% больных сахарным диабетом в области получают лечение этими препаратами. Применение синтетических аналогов соматостатина у пациентов с акромегалией в активной стадии позволяет не только нормализовать уровень гормона роста и уменьшить клинические проявления заболевания, но и уменьшить размеры опухоли, а в ряде случаев избежать хирургического лечения.

#### Каким образом в регионе компенсируется нехватка эндокринологов?

Всего в Тверской области работает 43 врача-эндокринолога. В целом обеспеченность специалистами этого профиля в регионе составляет 89,6%. Показатель рассчитан исходя из норматива одна ставка эндокринолога на 50 тысяч жителей. Этот норматив необходимо пересмотреть, так как он определяет низкую обеспеченность населения специалистами этого профиля, при том что заболеваемость эндокринной патологией неуклонно растет. В большинстве районов области врачей-эндокринологов нет, что создает проблемы в получении эндокринологической помощи



Занятия в Школе диабета Областного диабетологического центра г. Твери



Прием пациента в кабинете «Диабетическая стопа»  
Областного диабетологического центра г. Твери

населению сельской местности. В условиях безработицы сельского населения у некоторых жителей глубинки просто нет средств, чтобы добраться до областного центра.


Несмотря на то что на кафедрах эндокринологии и постдипломного образования врачей Тверской медицинской академии идет активная подготовка молодых специалистов, после прохождения ординатуры и интернатуры по эндокринологии из-за низкой оплаты труда они уезжают в Москву, Подмосковье и другие регионы. Из двух крупных районов Тверской области в прошлом году уехали трое специалистов, и теперь там нет врачей-эндокринологов.

С целью улучшения ситуации на базе кафедры семейной медицины Тверской медицинской академии проводится углубленное обучение врачей общей практики и терапевтов. В целях повышения квалификации врачей-эндокринологов и терапевтов в Твери ежегодно проводится до 8-10 конференций по актуальным вопросам эндокринологии. Интересна практика совместного проведения конференций для врачей смежных специальностей – акушеров-гинекологов и хирургов с целью выработки еди-

ной тактики ведения пациентов с эндокринной патологией.

## **Какие проблемы эндокринологии, по вашему мнению, требуют первоочередного решения?**

Необходимо проведение компьютеризации рабочих мест врачей-эндокринологов в медицинских учреждениях в целях автоматизации заполнения документации и ведения регистров эндокринологических больных, чтобы больше времени оставалось непосредственно на осмотр больного и рекомендации по лечению. Также нуждается в пересмотре и временной норматив приема больных с эндокринной патологией. Больные сахарным диабетом требуют гораздо более длительного осмотра, нежели пациенты с заболеваниями щитовидной железы, поэтому необходима дифференциация врачебной нагрузки по нозологическим формам. Необходимо расширять мультидисциплинарную поддержку больных с эндокринной патологией, развивать эндокринную хирургию, а также нейрохирургическую помощь больным с опухолями гипоталамо-гипофизарной системы. Хотелось бы, чтобы для наших пациентов действительно была доступна бесплатная современная диагностика, в частности, проведение иммуноферментных гормональных анализов, УЗИ, МРТ и КТ. Еще одна важная проблема – отсутствие достаточного количества реактивов к современному диагностическому оборудованию. В прошлом году в каждое медицинское учреждение Твери и в ЦРБ области было поставлено оборудование для определения уровня гликированного гемоглобина. Однако приобретение реактивов, в силу их высокой стоимости, могут себе позволить далеко не все лечебные учреждения, поэтому эндокринная диагностика нуждается в финансовых вливаниях. Высокая распространенность сахарного диабета требует открытия новых Школ диабета в межрайонных центрах региона. Лечение пациентов со многими

эндокринными заболеваниями, помимо сахарного диабета, требует активного участия самого больного. В идеале могли бы существовать Школы для пациентов с остеопорозом, патологией щитовидной железы, заболеваниями надпочечников, акромегалией. В свете открытия в Твери Перинатального центра хотелось бы, чтобы беременные женщины наблюдались с учетом современных алгоритмов обследования и лечения этой категории пациентов. УЗИ щитовидной железы, определение антител и гормонов щитовидной железы, тест на толерантность к глюкозе должны проводиться на уровне скрининга. Нуждается в развитии такое направление в диабетологии, как помповая инсулинотерапия. В нашем регионе разрабатывалась программа внедрения этого метода лечения для детей, беременных и молодых больных сахарным диабетом, но в связи с кризисом она принята не была. Необходимо уделять большее внимание проблеме йодного дефицита. Борьба с дефицитом йода – это борьба за интеллект нации. Профилактика йододефицитных заболеваний – это не только продажа йодированной соли, но и информационно-просветительская работа медицинских, СМИ, школ и центров здоровья, открывающихся в Твери. Назрело решение проблемы низкой заработной платы узких специалистов, в том числе эндокринологов. Решать ее необходимо как на уровне правительства, так и на уровне областных властей. Наиболее перспективная профилактика эндокринной патологии – финансирование программ диспансеризации населения, пропаганда здорового образа жизни, открытие центров и школ здоровья. Больше материальных вложений необходимо делать именно в здоровых людей, чтобы мотивировать их сохранять свое здоровье. С высокой смертностью, низкой продолжительностью жизни, высокой инвалидизацией нашего населения необходимо бороться. 



Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Всероссийское научное общество кардиологов

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ»

2-3 июня 2010 г.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава,  
Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 А

## НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

- Перспективы первичной и вторичной профилактики заболеваний сердца и сосудов
  - Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов и методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
  - Современные стандарты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
  - Острый коронарный синдром
  - Нарушения ритма сердца
  - Тромбозы и тромбоэмболии
  - Тактика ведения пациентов при кризах и нарушениях мозгового кровообращения
  - Кардиохирургия
  - Организация оказания неотложной помощи при ССЗ
- В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний в России и за рубежом

В конференции примут участие известные Российские ученые – кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

**Оргкомитет:** (495)414-62-70, тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51;  
e-mail: congress@cardioweb.ru, Snn\_cardio@mail.ru.

## Информация о тезисах для публикации:

Тезисы для публикации принимаются с 15 февраля до 25 апреля 2010 г. Тезисы представляются на русском языке. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru). Публикация тезисов – бесплатно.

Всемирная Ассоциация Репродуктивной Медицины (WARM)  
Клиника экстракорпорального оплодотворения  
(ЭКО) «Альтравита», г. Москва, Россия



## **5-й Международный Конгресс Всемирной Ассоциации Репродуктивной Медицины WARM-2010**

Центр Международной Торговли  
10-13 октября 2010

[www.warm2010.ru](http://www.warm2010.ru)

Тел./Факс: +7 (495) 726-5135

E-mail: [warm2010@onlinereg.ru](mailto:warm2010@onlinereg.ru)

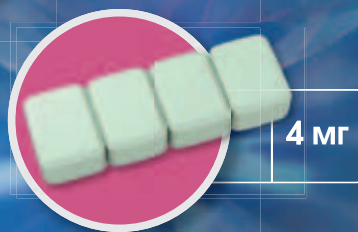
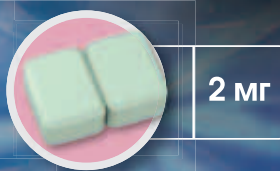




# Глемаз®

глимепирид 4 мг

Уникальная форма «Флексидоза®» -  
любые суточные дозировки в одной таблетке



- Существенно увеличивает возможности по индивидуальному подбору дозы ПСМ у больных СД 2 типа\*.
- Обеспечивает более точную и простую титрацию и определение минимальной эффективной дозы препарата\*\*.
- Позволяет достичь максимального эффекта при однократном приеме препарата, используя мягкую титрацию дозы от 1 до 4 мг\*\*\*.

\* Использование сахароснижающих препаратов с системой «Флексидоза» в лечении сахарного диабета 2 типа»

Бондарь И.А., Климонтов В.В., РМЖ, 2005 г, том 13, № 28

\*\* Сахарный диабет 2 типа: лечение в пожилом возрасте. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. РМЖ, 2005 г, том 13, № 27

\*\*\* Глемаз (глимепирид) в лечении сахарного диабета 2 типа. Недосугова Л.В. РМЖ, 2006 г, том 14, № 15

 **Bagó**

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



УДОБНАЯ  
ШПРИЦ-  
РУЧКА  
ФЛЕКСПЕН® 7



НАЧАЛО  
ТЕРАПИИ  
1 РАЗ В ДЕНЬ<sup>8</sup>



НА 40%  
МЕНЬШЕ  
ДИНАМИКА  
НАБОРА  
ВЕСА<sup>5</sup>



БЕЗОПАСНОСТЬ<sup>3</sup>  
И НИЗКИЙ РИСК  
ГИПОГЛИКЕМИИ<sup>4</sup>



ЭФФЕКТИВНЫЙ  
КОНТРОЛЬ  
ГЛИКЕМИИ<sup>1,2</sup>

ЖИТЬ,  
ПОБЕЖДАЯ  
ДИАБЕТ!<sup>®</sup>

**Ссылки:** 1. Blonde L, et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 623-631. 2. Hermansen K, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1269-74. 3. Deigaard A, and et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia*, Published online 17 October 2009. 4. Phlis-Tsimikas A, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1569-81. 5. Rosensstock J, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-416. 6. Данный режим дозирования рекомендован EMEA. Рекомендации по применению инсулина Левемир®, зарегистрированное на территории РФ, представлены в инструкции по медицинскому применению препарата на русском языке. 7. Lawton S, Berg B. Comparative evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 2): A440. 8. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата, вложенной в упаковку.

## Левемир.® Ожидай & получай больше

**Краткая информация для специалистов о препарате Левемир® Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)**

Регистрационный номер ЛС-000596 от 29.07.2005.

**Торговое название:** Левемир® ФлексПен®.

**МНН:** Инсулин детемир.

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.

**Состав:** в 1 мл препарата содержится: активное вещество: инсулин детемир – 100 ЕД; вспомогательные вещества: маннитол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия хлорид, динатрия фосфат дигидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД. Препарат Левемир® ФлексПен® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

**Показания к применению:** сахарный диабет.

**Способ применения и дозы:** Левемир® ФлексПен® предназначен для подкожного введения. Доза и кратность введения препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Лечение препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами рекомендуется начинать с одного раза в сутки в дозе 10 ЕД или 0,1-0,2 ЕД/кг. Доза препарата Левемир® ФлексПен® должна подбираться индивидуально на основании показателей глюкозы плазмы. На основании результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию доз:

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

Если препарат Левемир® ФлексПен® используется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день, исходя из потребности пациента. Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном, либо через 12 часов после утренней дозы. Левемир® ФлексПен® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или в плечо. Места инъекций следует менять даже при введении в одну и ту же область.

**Коррекция дозы:** как и при использовании других инсулинов, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально. Кор-

рекция дозы может быть также необходима и при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

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

**Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата. Не рекомендуется применять препарат Левемир® ФлексПен® у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 6 лет не проводились.

**Применение в период беременности и грудного вскармливания:** клинический опыт применения инсулина детемир во время беременности и грудного вскармливания ограничен.

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

**Условия отпуска из аптеки:** по рецепту.  
**Производитель:** Ново Нордиск А/О, DK-2880 Багсваерд, Дания.



Представительство компании Ново Нордиск А/С  
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11  
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13  
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8 800 3333 706  
(звонок по России бесплатный)  
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com

